

Darstellung  
von 3-Amino-flavanolen

von  
Thaddäus Liske  
aus Zagrodniza (Polen)

1962



Darstellung von 3-Amino-flavanolen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur  
Erlangung des Doktorgrades  
vorgelegt von

Thaddäus L i s k e

aus  
Zagrodniza (Polen)

1962

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaft-  
lichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1962.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. V o l z

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e



Diese Arbeit wurde vom November 1958 bis zum September 1962 im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danke ich  
herzlich für ein eineinhalbjähriges Forschungs-  
stipendium.

## INHALTSVERZEICHNIS

Seite

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Zusammenfassung .....                                                                                                        | 1  |
| <u>Theoretischer Teil</u> .....                                                                                              | 2  |
| 1) Bau der natürlichen Flavanoide                                                                                            |    |
| 2) Frühere Synthesen von 3-Amino-flananoïden                                                                                 |    |
| 3) Eigene Synthese von 6-Methyl-3-carbobenzoxyamino-<br>flavanonen und -flananolén sowie 6-Methyl-3-amino-<br>flavanolen-(4) |    |
| 4) Synthese von 2-Hydroxy-4-benzyl-oxy- $\omega$ -carbobenzoxy-<br>amino-acetophenon                                         |    |
| 5) Synthese von 7-Methoxy- und 7-Hydroxy-3-amino-flavano-<br>len-(4) und Darstellung ihrer Hydrochloride                     |    |
| 6) Eigenschaften von Hydroxy-3-amino-flavanolen-(4)                                                                          |    |
| <u>Experimenteller Teil</u>                                                                                                  |    |
| <u>Teil A</u>                                                                                                                |    |
| 1) Darstellung von Chlorameisensäure-benzylester .....                                                                       | 15 |
| 2) Darstellung von 2-Hydroxy-5-methyl- $\omega$ -carbobenzoxy-<br>amino-acetophenon (I) .....                                | 16 |
| 3) Darstellung von 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-<br>flavanon-Verbindungen .....                                              | 17 |
| 4) Hydrierversuche mit 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-4'-<br>methoxy-flavanon (IIa) .....                                      | 20 |
| 5) $\text{NaBH}_4$ -Reduktionen zu 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-<br>flavanolen-(4) (III) :.....                              | 22 |
| 6) Darstellung der 3-Amino-6-methyl-flavanole-(4) (IVa-f)<br>und ihrer Hydrochloride .....                                   | 25 |
| 7) Charakterisierung als 3-Acetamino-6-methyl-<br>flavanole-(4) (V b-f) .....                                                | 32 |
| 8) Darstellung von 3-Acetamino-4-chlor-6-methyl-4'-<br>methoxy-flavan (XX) .....                                             | 38 |

## Teil B

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1) Darstellung von 3-Carbaethoxyamino-7-benzyloxy-4'-methoxy-flavanon (XVIII) und Reduktion zum entsprechenden Flavanol-(4) (XIX) .....                          | 39 |
| 2) Darstellung von $\omega$ -Amino-resacetophenon-hydrochlorid (VII) und dessen Carbobenzoxylisierung zu $\omega$ -Carbobenzoxyamino-resacetophenon (VIII) ..... | 40 |
| 3) Darstellung von 4-Methoxy-(IX) und 4-Benzyloxy-2-hydroxy- $\omega$ -carbobenzoxyamino-acetophenon (XIII) .....                                                | 44 |
| 4) Darstellung von 7-Methoxy-(X) und 7-Benzyloxy-3-carbobenzoxyamino-flavanonen (XIV) .....                                                                      | 45 |
| 5) $\text{NaBH}_4$ -Reduktion zu 7-Methoxy- (XI) und 7-Benzyloxy-3-carbobenzoxyamino-flavanolen-(4) (XV) .....                                                   | 53 |
| 6) Darstellung von 7-Methoxy- (XII) und 7-Hydroxy-3-amino-flavanolen-(4) (XVI) und ihren Hydrochloriden..                                                        | 59 |
| Titrationen mit Perchlorsäure .....                                                                                                                              | 70 |
| Literaturverzeichnis .....                                                                                                                                       | 72 |
| Lebenslauf .....                                                                                                                                                 | 75 |

---

### Zusammenfassung

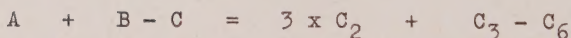
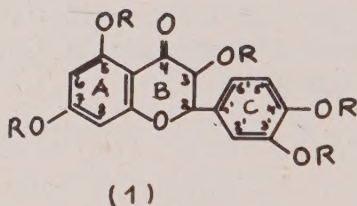
Mit sechs aromatischen Aldehyden wurde 2-Hydroxy-5-methyl- $\omega$ -carboboxyamino-acetophenon kondensiert und die nach der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion und anschließenden katalytischen Hydrierung erhaltenen 3-Amino-6-methylflavanole-(4) durch Acetylierung charakterisiert. Eine brauchbare Synthese für  $\omega$ -Carboboxyamino-res-acetophenon wurde erzielt und dessen Monomethylierung sowie Monobenzylierung ausgeführt. Eine Garnitur von 7-Methoxy- und 7-Hydroxy-3-amino-flavanolen-(4) wurde dargestellt. Bewiesen wurde die cis-Stellung von 3-ständiger Acetaminogruppe und 4-ständiger Hydroxygruppe im 3-Acetamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4).

---

-

# THEORETISCHER TEIL

Durch Versuche 1) mit  $^{14}\text{C}$ -markierter Essigsäure und  $^{14}\text{C}$ -markiertem Phenylalanin ist festgestellt worden, daß die Kohlenstoffatome des Ringes A der im Pflanzenreich ubiquitär vorkommenden Flavanoide (1) wohl allgemein aus 3 Essigsäure- $\text{CH}_3\text{-CO(OH)}$ -Einheiten entstehen  $\text{A} = 3 \times \text{C}_2 = 3 \times \text{CH}_3\text{-CO(OH)}$  und die zusätzlichen Kohlenstoffatome der Ringe B und C dem Phenylalanin  $(\text{HO})\text{OC-(H}_2\text{N)}\text{CH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  oder einem biologischen Umwandlungsprodukt (3,4-Dihydroxy-phenylalanin) oder einem Vorprodukt,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$ , entstammen.



Nach diesem Schema der Biogenese wird verständlich, daß in den meisten verbreiteten Flavanoide (1) freie oder verätherte Hydroxylgruppen in den Stellungen 3, 4, 5, 7, 3' und 4' sich befinden.

Merkwürdigerweise ist bisher kein Flavanoid mit einer Aminogruppe in 3-Stellung in der Natur aufgefunden worden, wie man es nach dem Schema der Biogenese mit Phenylalanin als Baustein hätte erwarten können. Deshalb hat es interessiert, solche 3-Amino-flavanon-Verbindungen auf synthetischem Wege zu erhalten.

Als erster hat O y a m a d a <sup>2)</sup> aus dem durch Nitrosierung von Flavanon zugänglichen 3-Isonitroso-flavanon (2) durch Reduktion mit  $\text{SnCl}_2$  und  $\text{HCl}$  in Eisessig das 3-Amino-flavon (3) mit dem Fp.  $137-138^\circ$  und dem Fp.  $183-184^\circ$  des Pikrats hergestellt. Dieses faßte O y a m a d a irrtümlicherweise als 3-Amino-flavanon (8) auf.

Ein 3-Amino-flavanon (8) mit dem Fp.  $194-195^\circ$  als Hydrochlorid ist von A. F r a n k <sup>3)</sup> durch Neber-Umlagerung aus dem Flavanon-oximtosylat (7) mit Kaliumalkoholat erstmalig hier hergestellt worden und dieses zu einem 3-Acetamino-flavanon (9) mit dem Fp.  $188-189^\circ$  acetyliert worden. Kurze Zeit darauf ist von G. B e n e d i c k t <sup>4)</sup> hier dasselbe 3-Acetamino-flavanon (9) mit dem Fp.  $187,5-189^\circ$  durch Kondensation von 2-Hydroxy- $\omega$ -acetamino-acetophenon (12 ;  $\text{R}=\text{H}$ ) mit Benzaldehyd dargestellt worden. Durch Reduktion mit Natriumborhydrid und durch katalytische Hydrierung hat B e n e d i c k t aus einem analog dargestellten (9 ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  ;  $\text{R}'=\text{OCH}_3$ ) ein 3-Acetamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4) (10 ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  ;  $\text{R}'=\text{OCH}_3$ ) (=Va) erhalten.

Die Neber-Umlagerung mit Flavanon-oximtosylat (7) haben in der Zwischenzeit unabhängig voneinander K a s a h a r a <sup>5)</sup> und B o g n a r <sup>6)</sup> ebenfalls zum 3-Amino-flavanon durchgeführt und geben für den Schmelzpunkt des Hydrochlorids Fp.  $204^\circ$  <sup>5)</sup> und Fp.  $206^\circ$  <sup>6)</sup> an. K a s a h a r a hat weiter (8 ;  $\text{R}=\text{H}$  ;  $\text{R}'=\text{H}$ ) acetyliert und das Acetylierungsprodukt (9) mit dem Fp.  $190-192^\circ$  mit  $\text{NaBH}_4$  zu einem racemischen 3-Acetamino-flavanol (10 ;  $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$ ) reduziert, bei welchem 2-ständiger Phenylring und 3-ständige Acetaminogruppe sich in trans-Stellung zueinander befinden sollen. Ein anderes racemisches 3-Acetamino-flavanol (5), bei welchem 2-ständiger Phenylrest und 3-ständige Acetaminogruppe sich in cis-Stellung zueinander befinden sollen, müßte nach den Angaben von K a s a h a r a sowohl durch katalytische Hydrierung von 3-Acetamino-flavon (4) als auch durch dessen  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion entstehen.

Diese Interpretation der Versuche von K a s a h a r a berücksichtigt bereits die Tatsache, daß K a s a h a r a ebenso wie der von ihm nicht zitierte O y a m a d a <sup>2)</sup> irrtümlicherweise das Reduktionsprodukt von 3-Isonitroso-flavanon (2) mit  $\text{SnCl}_2$  als 3-Amino-flavanon (8) betrachtet haben. Infolgedessen verwendet K a s a h a r a einmal bei der Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  ein auf diese Weise hergestelltes 3-Amino-flavon als Ausgangsmaterial mit dem Fp.  $137-138^\circ$  und im anderen Falle für die katalytische Hydrierung das aus 3-Brom-flavon hergestellte 3-Amino-flavon mit dem Fp.  $132-133^\circ$  und dem Fp.  $180-181^\circ$  des Pikrats als Ausgangsmaterial.

In eleganter Weise konnte K a s a h a r a die relative Lage der 4-Hydroxy- und der 3-Acetamino-Gruppe in den vier möglichen von ihm beschriebenen racemischen 3-Acetaminoflavanolen-(4) dadurch festlegen, daß bei cis-Stellung mit Thionylchlorid 4-Chlor-3-acetamino-flavane (6) (11) entstehen, während bei trans-Stellung Oxazolin-Derivate gebildet werden <sup>7,8)</sup>.

Das bereits von B e n e d i c k t <sup>4)</sup> erhaltene 3-Acetamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4) (10 ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  ;  $\text{R}'=\text{OCH}_3$ ), (Va), liefert nach eigenen Versuchen mit Thionylchlorid ein 3-Acetamino-4-chlor-flavan (11 ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  ;  $\text{R}'=\text{OCH}_3$ ), (XX), so daß in diesem Racemat 4-ständige Hydroxygruppe und 3-ständige Acetaminogruppe sich in cis-Stellung zueinander befinden.

In Anlehnung an K a s a h a r a wird im folgenden vorläufig angenommen, daß bei der Kondensation nach G. B e n e d i c k t von aromatischen Aldehyden mit  $\alpha$ -Acyl-amino-2-hydroxy-acetophenonverbindungen Flavanone entstehen, bei welchen sich 3-ständige Acetaminogruppe und 2-ständige Phenylgruppe in trans-Stellung zueinander befinden.

Die saure Entacetylierung von 3-Acetamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanon (9 ;  $\text{R}=\text{CH}_3$  ;  $\text{R}'=\text{OCH}_3$ ) verlangt nach

B e n e d i c k t energische Bedingungen, welche für Acetamino-flavanole und insbesondere für solche mit freier phenolischer Hydroxygruppe von vornherein ungeeignet erscheinen mußten. Deshalb wurde an Stelle des Acetylrestes  $\text{CH}_3\text{CO}-$  der Carbaethoxyrest  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$  zur Maskierung der Aminogruppe herangezogen.

Als Ausgangsmaterial stand das nach S o n n und F a l k e n h e i m <sup>9)</sup> aus Resorcin und  $\omega$ -Carbaethoxyamino-acetonitril zugängliche  $\omega$ -Carbaethoxyamino-2,4-dihydroxy-acetophenon zur Verfügung. Die Kondensation mit aromatischen Aldehyden gelang nicht bei freier Hydroxygruppe in 7-Stellung <sup>10)</sup>, sondern nur bei verätherter Hydroxygruppe in 7-Stellung, z.B. mit dem Monobenzyläther (XVII) zu (XVIII).

Das durch  $\text{NaBH}_4$  erhaltene Flavanol (XIX) veränderte sich nicht bei zweitägigem Stehen in 5 %iger methanolischer KOH. Die schwere Verseifbarkeit des Carbaethoxyrestes im Hinblick auf eine schonende Isolierung der freien 3-Amino-7-hydroxy-flavanole zwang, eine andere Schutzgruppe zu wählen.

Es war naheliegend, eine Maskierungsmöglichkeit für Aminoverbindungen aus den Arbeiten über Peptidsynthesen <sup>11)</sup> zu suchen.

B e r g m a n n und Z e r v a s <sup>12)</sup> hatten als erste Carbobenzoxyaminosäuren dargestellt. Die Entfernung dieser Schutzgruppe ist leicht möglich durch Natrium in flüsigem Ammoniak, durch HBr in Eisessig und besonders elegant durch katalytische Hydrierung. Geprüft wurde zunächst der Einfluß des Carbobenzoxyrestes  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-CO-}$  auf die Kondensation von 2-Hydroxy-5-methyl- $\omega$ -carbobenzoxyamino-acetophenon (I) <sup>10)</sup> mit aromatischen Aldehyden. I war zugänglich aus 2-Hydroxy-5-methyl- $\omega$ -chlor-acetophenon <sup>13)</sup> und Hexamethylentetramin analog einer Vorschrift von M a n n i c h und H a h n <sup>14)</sup> und anschließender Carbobenzoxyliegerung <sup>10)</sup>.

Die Kondensation gelang und in guten Ausbeuten wurden die entsprechenden 3-Carbobenzoxyamino-flavanone(II) erhalten. Gleichzeitig wurden Hydrierversuche mit IIa durchgeführt zur Vergewisserung, ob der Carbobenzoxyrest katalytisch leicht spaltbar war.

Die besten Erfolge wurden schließlich erzielt mit dem aus IIa durch  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion erhaltenen IIIa und vorhydriertem  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator nach R. K u h n und H.J. H a a s <sup>15)</sup>. Die auf diesem Wege erhaltenen 3-Amino-6-methyl-flavanole (IV a-f) wurden nach Darstellung ihrer Hydrochloride durch Acetylierung (V a-f) charakterisiert. Dabei konnte zurückgegriffen werden auf die bereits von G. B e n e d i c k t <sup>4,10)</sup> beschriebenen 3-Acetamino-6-methyl-flavanone (VI a-f), welche nur mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert werden mußten.

Nachdem der Carbobenzoxyrest sich als sehr brauchbar für die Synthese von 3-Amino-6-methyl-flavanolen erwiesen hatte, war das  $\omega$ -Carbobenzoxyamino-resacetophenon (VIII) als Ausgangssubstanz für 3-Amino-7-hydroxy-flavanole erwünscht. In miserabler Ausbeute war es zugänglich durch Kondensation <sup>10)</sup> von Carbobenzoxyamino-acetonitril <sup>16)</sup> mit Resorcin nach der Houben-Hoesch-Synthese. Versuche zur Verbesserung der Ausbeute schlugen fehl, obgleich sie zunächst nicht als hoffnungslos angesehen wurden, da in jedem Falle die reichliche Bildung des Zwischenproduktes, dem Imin-hydrochlorids, beobachtet wurde. Jedoch wurde bei dessen Hydrolyse unter allen geprüften Bedingungen gleichzeitig der Carbobenzoxyrest abhydrolysiert und  $\omega$ -Amino-resacetophenon <sup>17)</sup> isoliert. Die entscheidende Schlüsselverbindung (VIII) konnte in überraschend hohen Ausbeuten dadurch erhalten werden, daß, angeregt durch die Arbeiten von M. A s s c h e r <sup>18,19)</sup>, zunächst Resorcin mit Aminoacetonitril-hydrochlorid <sup>20)</sup> in Nitrobenzol und Aluminiumchlorid zu VII kondensiert wurde und dieses mit Carbobenzoxychlorid zu VIII acyliert wurde. Die nun noch wichtige Monoalkylierung führte zunächst zur Monomethoxy- (IX) und danach zur Monobenzyloxy-Verbindung (XIII)

Vergleicht man die Ausbeuten der Kondensation von 2-Hydroxy-5-methyl-**W**-carbobenzoxyamino-acetophenon (I), 2-Hydroxy-4-methoxy-**W**-carbobenzoxyamino-acetophenon (IX) und 2-Hydroxy-4-benzyloxy-**W**-carbobenzoxyamino-acetophenon (XIII) mit den verschiedenen Aldehyden, so ergibt sich: Ausbeuten von mehr als 75 % d.Th. wurden erhalten von I und XIII mit Anis- und Veratrumaldehyd sowie 3-Methoxy-4-benzyloxy- und p-Benzyloxy-benzaldehyd.

Ausbeuten von 60-75 % dagegen ergaben dieselben vier Aldehyde bei der Kondensation mit IX sowie p-Dimethylaminobenzaldehyd mit I, IX und XIII.

Ausbeuten von 40-60 % wurden erzielt von I mit Vanillin und von XIII mit Pyridin-aldehyd-(4).

13 % Ausbeute lieferte Pyridin-aldehyd-(4) mit I.

Die Kondensation gelang nicht bei Vanillin mit IX und XIII (diese Schwierigkeit wurde umgangen, als im Vanillin die phenolische Hydroxygruppe durch Benzylierung maskiert wurde), sowie beim Pyridin-aldehyd-(4) mit IX.

Die schlechtesten Ausbeuten resultierten einmal in der 7-Methoxy-Reihe, zum anderen mit Pyridin-aldehyd-(4).

Es überraschte also gar nicht, daß 3-Carbobenzoxyamino-7-methoxy-2-(4-pyridyl)-chromanol-(4) nicht erhalten wurde.

Die Reduktionen mit  $\text{NaBH}_4$  in der 7-Methoxy- (XI) und in der 7-Benzyloxy-Reihe (XV) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur erwiesen sich als sehr vorteilhaft.

Der wichtigste Schritt der Synthese war die hydrierende Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes. Die in der 6-Methyl-Reihe gesammelten Erfahrungen wurden hier ausgewertet. Zum Einsatz kamen analysenreine 3-Carbobenzoxy-amino-7-alkoxyflavanole, der Katalysator  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurde jeweils vorhydriert. In schrittweisem Vorrücken wurden die phenolischen Hydroxy-gruppen erst im Ring C bei der 7-Methoxyreihe, dann auch im Ring A bei der 7-Benzyloxyreihe freigesetzt.

Die Empfindlichkeit der 7-Hydroxy-3-amino-flavanole (XVI a-f) wurde schließlich überwunden durch das Arbeiten in einer Stickstoff-Atmosphäre. So konnte endlich als Krönung

das 3-Amino-7,4'-dihydroxy-flavanol-(4) erhalten werden, eine an der Luft äußerst empfindliche Verbindung, die ebenso unbeständig wie Adrenalin war.

Als Methode der Wahl für die stabileren Hydrochloride erwies sich folgende Arbeitsweise: Hydrierung der XV-Reihe in Aceton, Abfiltrieren des Katalysators unter Stickstoff, Zugabe molarer Mengen ätherischer Chlorwasserstoffsäure, Zentrifugieren des Niederschlags, Dekantieren des Äthers und Evakuieren des Zentrifugenbechers mit dem Hydrochlorid im Exsiccator über Phosphorpentoxyd.

Bei der Bestimmung der Amine bewährte sich die Titration mit Perchlorsäure in Eisessig und bei der Bestimmung der Aminhydrochloride die Perchlorsäure-Titration in Essigsäure-anhydrid.

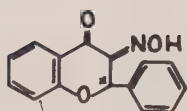
Die 3-Amino-flavane XVI mit freien, phenolischen Hydroxylgruppen zersetzten sich mit Luftsauerstoff rasch unter Braun- oder Rotfärbung; außerdem hielten sie hartnäckig Kristallmethanol zurück, wie es auch von den Hydroxy-flavandiol-(3,4) bekannt ist <sup>22)</sup>.

Alle 3-Amino-flavane gaben mit 1 prozentiger Ninhydrin-Lösung eine blauviolette Farbreaktion, die der bekannten Ninhydrin-Reaktion der  $\alpha$ -Aminosäuren zum Verwechseln ähnelt.

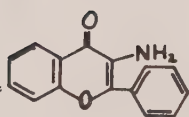
Die Flavanoide (1) zeichnen sich durch eine Vielfalt von biologischen Wirkungen aus <sup>29)</sup>. Die 3-Amino-flavane lassen sich in ihrem Bau als  $\beta$ -Phenyl-äthanolamine <sup>30)</sup> auffassen, und so kommt bei ihnen eine mögliche Wirksamkeit als Sympathikomimetika in Betracht. Diese Gruppe umfaßt Pharmaka zur zentralen Anregung, zur Kapillarkontraktion, Kreislauf- und Asthmabehandlung. Im Zungenversuch konnte eine gewisse lokalanästhetische Wirksamkeit, besonders bei den 7-Hydroxy-3-amino-flavanolen (XVI) festgestellt werden. Die Ergebnisse ihrer pharmakologischen Prüfung liegen noch nicht vor.

Die hier beschriebenen 3-Amino-flavane, in welchen sich die 2-ständige Phenylgruppe in trans-Stellung zur 3-ständigen

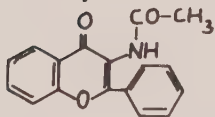
Aminogruppe und 4-ständigen Hydroxygruppe befindet, lassen sich im Stereo-Modell mit einem ringgeschlossenen Ephedrin vergleichen. Diese Ähnlichkeit ist nicht gegeben bei den etwa herstellbaren Amino-flavanolen aus bisher synthetisierten Amino-flavanonen, z.B. 3'-Amino-<sup>23,24</sup>), 4'-Amino-<sup>24,25</sup>), 6-Amino-<sup>26</sup>), 7-Amino-<sup>25</sup>), 8-Amino-flavanon<sup>27</sup>) und 3-Hydroxy-4-amino-flavan<sup>28</sup>). Die außerordentliche Oxydationsempfindlichkeit der hydroxyhaltigen 3-Amino-flavanole-(4) ist ungünstig für eine eventuelle Isolierung aus natürlichem Pflanzenmaterial. Zudem dürfte diese Stoffklasse wegen ihrer großen Reaktionsfähigkeit nur in geringer Menge vorhanden sein, also keine Stapelsubstanz, sondern ein Intermediärprodukt darstellen.



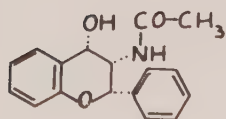
(2)



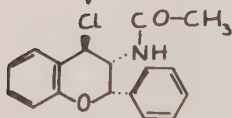
(3)



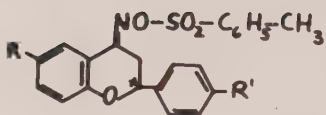
(4)



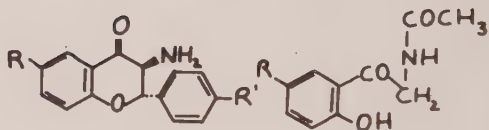
(5)



(6)

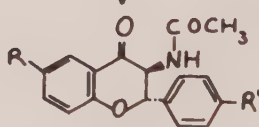


(7)

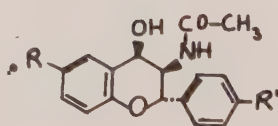


(8)

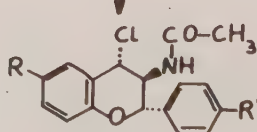
(12)



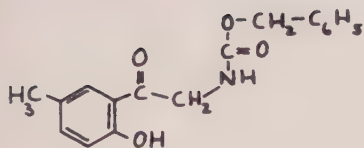
(9)



(10)

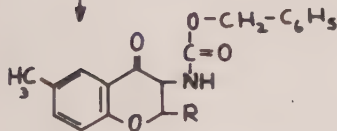


(11)



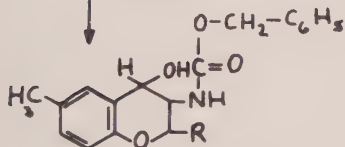
I

R-CHO



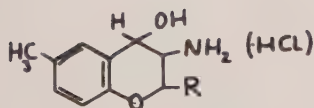
II: a, b, c, d, e, h

NaBH<sub>4</sub>



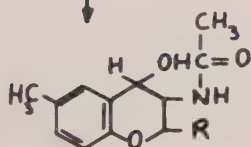
III: a, b, c, d, e, h

Pd/H<sub>2</sub>



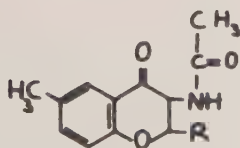
IV: a, b, c, d, e, f

(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O



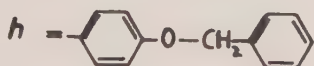
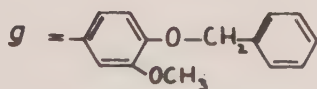
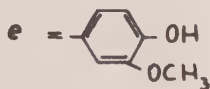
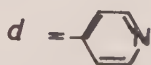
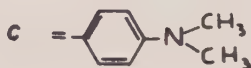
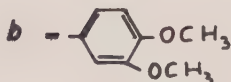
V: a, b, c, d, e, f

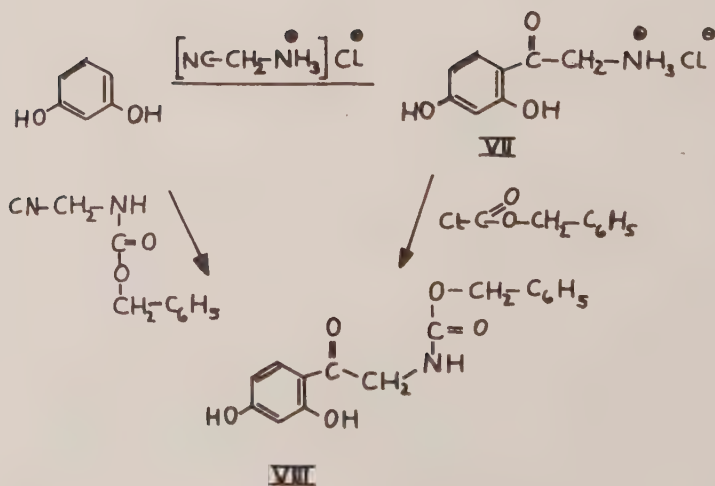
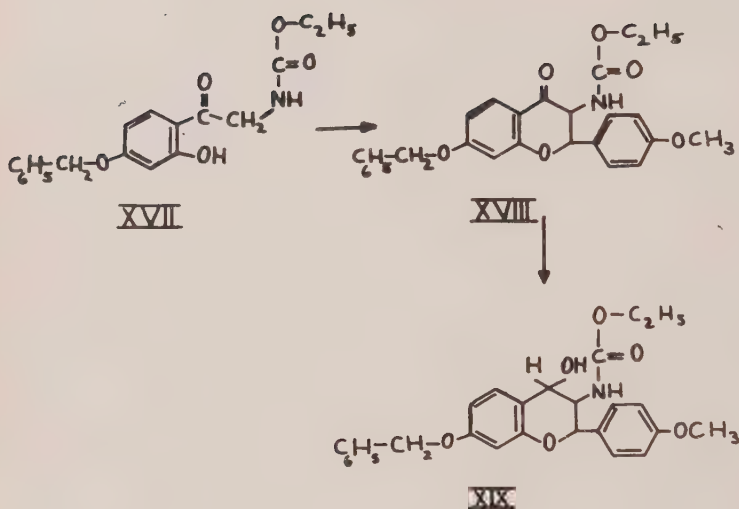
NaBH<sub>4</sub>

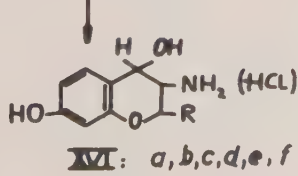
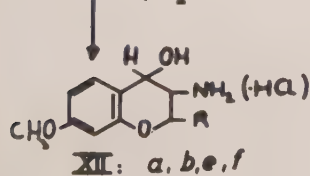
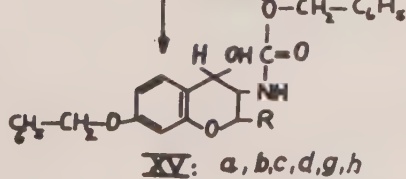
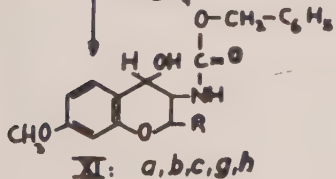
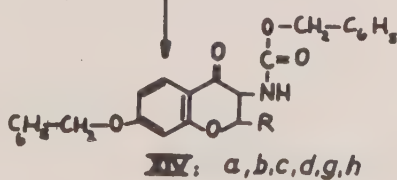
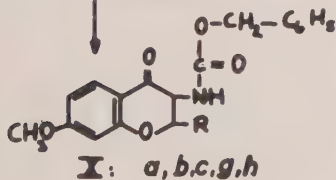
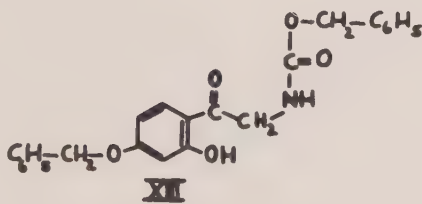
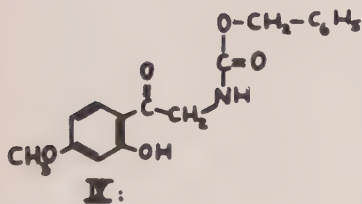
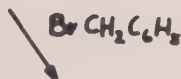
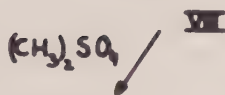
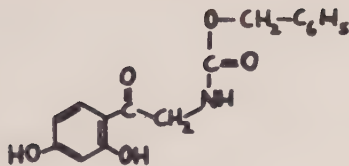


VI: a, b, c, d, e, f

R =







### Experimenteller Teil

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim (Ruhr), bzw. bei F. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung wurde die Atomgewichtstabelle 1953 mit dem Wert für C = 12,011 benutzt.- Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden im Kupferblock nach L i n d s t r ö m bestimmt.- Unter Spiritus ist 96 % Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen.- Das verwandte Aceton war zum Trocknen über wasserfreiem Calciumchlorid aufbewahrt und filtriert.- Der Äther wurde über Natriumdraht aufbewahrt.- Das Tetrahydrofuran wurde durch eine Aluminiumoxyd-Säule geschickt.- Bei der Säulenchromatographie wurde, wenn nicht anders vermerkt, Aluminiumoxyd nach B r o c k m a n n (E.MERCK A.G.), verwandt.- Für die Dünnschichtchromatographie benutzte man Kieselgel-G nach S t a h l (E.MERCK A.G.).- Als  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  ist der von R. K u h n und H.J. H a a s <sup>15)</sup> zuerst eingeführte Katalysator zu verstehen.- Unter Stickstoff ist nachgereinigter Stickstoff zu verstehen.- Unter Kohle ist Carbo medicinalis DAB 6 (E.MERCK A.G.) zu verstehen.

---

Teil A:

Chlorameisensäure-benzylester (Kohlensäure-benzylester-chlorid, Carbobenzoxychlorid).

Ein 0,5 l Rundkolben mit NS 29 wurde mit dem Oberteil einer Normalschliff-Waschflasche mit Fritte versehen, so daß die Fritte sich knapp über dem Boden befand. Man beschickte mit 108 g (1 Mol) Benzylalkohol, welcher bei Normaldruck destilliert worden war, tarierte den Kolben mit verschlossenem Oberteil und kühlte anschließend mit Eis-Kochsalz-Gemisch, woraufhin Phosgen direkt aus einer Stahlflasche \*) eingeleitet wurde. Das Ableitungsrohr des Oberteils war durch einen Gummischlauch mit einem umgekehrten Trichter verbunden, der in einem 1 l Becherglas in Wasser eben eintauchte. Nach etwa 5 Stdn. hatte die Gewichtszunahme den theoret. Wert von 62,5 g erreicht oder wenig überschritten und erhöhte sich nicht mehr. Das Reaktionsprodukt war manchmal etwas trübe und rosa gefärbt. Nun schaltete man eine mit Schwefelsäure beschickte Waschflasche an Stelle der Phosgen-Stahlflasche vor und saugte über das Ableitungsrohr mit einer Wasserstrahlpumpe etwa 2 Stdn. lang Luft hindurch. Anschließend evakuierte man mit aufgesetztem Absaugkopf noch etwa 1/2 Stde. an der Wasserstrahlpumpe, bevor etwa 15 g trockenes Natriumsulfat zugefügt wurden. Nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank wurde filtriert. Das Präparat wog 149 g (87 % d.Th.) und wurde im Kühlschrank aufbewahrt.

-Zur Gehaltsbestimmung von Carbonat nach R.B. W a r d e r <sup>31)</sup> wurden 0,408 g des Präparats mit 25 ml 1/2 n methanolischer KOH eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht; die unter dem Wasserhahn kurz abgekühlte Lösung titrierte man unter Zusatz von Phenolphthalein mit 1/2 n HCl auf

---

.) Für die Lieferung wird der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik verbindlich gedankt.

schwach rosa, wobei der Verbrauch von 8,87 ml (93,4 % d.Th.) 1/2 n KOH ermittelt wurde. Anschließend wurde unter Zusatz von Methylorange weiter titriert mit 1/2 n HCl, wobei ein Verbrauch von 4,32 ml (94,9 % d.Th.) 1/2 n KOH ermittelt wurde.- Zur Chloridbestimmung nach V o l h a r d wurden 0,3877 g des Präparats mit 25 ml 1/2 n methanolischer KOH eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Die mit 2n HNO<sub>3</sub> angesäuerte und mit Eisenammoniumsulfat versetzte Lösung verbrauchte 20,13 ml 1/10 n AgNO<sub>3</sub> (92,2 % d.Th.).

2-Hydroxy-5-methyl--carbobenzoxyamino-acetophenon (I) <sup>10)</sup>

10,0 g (0,05 Mol) 2-Hydroxy-5-methyl--amino-acetophenon-hydrochlorid <sup>4)</sup> wurden in 150 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung gerührt. Dazu gab man 4 ml Carbobenzoxychlorid, eine gesättigte Lösung von 13,5 g Natriumacetat in Wasser, weitere 4 ml Carbobenzoxychlorid und nach und nach 13,5 g festes Natriumacetat. Nach etwa 1 Stde. Rühren wurden noch 8 ml (insges. etwa 20 g = 0,12 Mol) Carbobenzoxychlorid zugetropft und in kleinen Anteilen 20 g festes Natriumacetat zugegeben. Dann wurde noch etwa 2 Stdn. weitergerührt, wobei sich ein pastenförmiges Produkt abgeschieden hatte. Dieses wurde zum Trocknen auf eine poröse Tonplatte gestrichen. Aus 200 ml Cyclohexan umkristallisiert erhielt man 7,7 g (51 % d.Th.) farbloses I, welches ab 71° sinterte und bei 93-95° schmolz. (Literaturangabe <sup>10)</sup>): Fp. 94-95°, sintern ab 71°).

Darstellung von 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-flavanon-Verbindungen.

3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanon (IIa)

1,5 g (5 mMol) I und 0,9 g (6,6 mMol) Anisaldehyd wurden in 10 ml Spiritus unter Zusatz von 3 Tropfen Piperidin 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt, wobei die Lösung gelb wurde. Nach dem Stehen über Nacht fielen weiße Kristalle aus, die abgesaugt und mit wenig Spiritus nachgewaschen wurden. Das Filtrat blieb einige Tage stehen, wobei noch Substanz nachfiel. Insgesamt wurden 1,6 g (76,5 % d.Th.) Reaktionsprodukt erhalten vom Fp. 182°. Das aus Spiritus umkristallisierte IIa schmolz bei 182-183°.

Zur Weiterverarbeitung diente das mit Spiritus oder Methanol digerierte und scharf abgesaugte, gereinigte Reaktionsprodukt.

3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-3',4'-dimethoxy-flavanon (IIb)

1,5 g (5 mMol) I und 0,83 g (5 mMol) Veratrumaldehyd wurden in 10 ml Spiritus unter Zusatz von 3 Tropfen Piperidin am Rückfluß erhitzt. Nach 2 1/2 Stdn. begann Kristallabscheidung. Der Ansatz blieb 2 Tage stehen, wonach sich 1,8 g (80 % d.Th.) vom Fp. 190-193° abgeschieden hatten. Wegen Schwerlöslichkeit in Methanol, Äthanol und Isopropanol wurde die Substanz aus n-Butanol umkristallisiert und schmolz bei 198-199°. Beim Erhitzen schien sich die farblose Substanz zu zersetzen, denn das Lösungsmittel färbte sich gelb. Selbst nach siebenmaligem Umkristallisieren war das Butanol gelb verfärbt und die Schmelzpunkte noch nicht konstant.

Aus einem analogen Ansatz wurde ein Rohprodukt mit dem Fp. 197-200° in einer Ausbeute von 45 % d.Th. erhalten.

3-Carbobenzoxoyamino-6-methyl-4'-dimethylamino-  
flavanon (IIc)

1,5 g (5 mMol) I, 0,75 g (5 mMol) p-Dimethylamino-benzaldehyd und 3 Tropfen Piperidin wurden 3 Stdn. in 10 ml Spiritus erhitzt. Aus der tiefroten Lösung fielen nach einigen Stunden 1,3 g (60 % d.Th.) gelbliches Produkt vom Fp. 177-182°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Spiritus, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt waren, wurde es farblos und schmolz bei 195-197°. IIc war gut löslich in Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran und Chloroform, schwerer in Cyclohexan und Isopropanol.

4,098 mg Substanz: 11,00 mg CO<sub>2</sub> ; 2,28 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (430,51) | Ber.: C 72,54 % | H 6,08 % |
|                                                                        | Gef.: C 73,25 % | H 6,23 % |

3-Carbobenzoxoyamino-6-methyl-2-(4-pyridyl)-  
chromanon-(4) (IIId)

1,5 g (5 mMol) I, 0,54 g (5 mMol) Pyridin-aldehyd-(4) und 3 Tropfen Piperidin wurden 3 Stdn. in 20 ml Spiritus gekocht. Nach mehrstündigem Stehen fielen erst nach dem Anreiben mit dem Glasstab 0,25 g (13,5 % d.Th.) einer farblosen Verbindung vom Fp. 186-187° aus. Zur Analyse wurde IIId fünfmal aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 200-201°.

4,380 mg Substanz: 11,51 mg CO<sub>2</sub> ; 2,02 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (388,43) | Ber.: C 71,12 % | H 5,19 % |
|                                                                        | Gef.: C 71,71 % | H 5,16 % |

3-Carbobenzoxoyamino-6-methyl-3'-methoxy-4'-hydroxy-flavanon (IIe)

3 g (10 mMol) I und 1,5 g (10 mMol) Vanillin wurden 3 Stdn. in 20 ml Spiritus nach Zusatz von 6 Tropfen Piperidin unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung über orange nach rot verfärbte. Das langsam ausfallende Produkt wurde nach 3 Tagen abgenutscht und ergab eine Ausbeute von 2,1 g (48,5 % d.Th.) vom Fp. 152-155°. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Methanol, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt waren, schmolz die Verbindung bei 182-184°.

4,489 mg Substanz: 11,44 mg CO<sub>2</sub> ; 2,19 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> (433,46) | Ber.: C 69,27 % | H 5,35 % |
|                                                          | Gef.: C 69,55 % | H 5,46 % |

3-Carbobenzoxoyamino-6-methyl-4'-benzyloxy-flavanon (IIh)

3,0 g (0,01 Mol) I, 2,4 g (0,011 Mol) p-Benzoyloxybenzaldehyd und 20 Tropfen Piperidin wurden in 20 ml Methanol gekocht. Nach 15 Min. fiel spontan die Verbindung in der Siedehitze aus. Die Ausbeute betrug 4,5 g (92 % d. Th.) vom Fp. 178-179°. Nach der Umkristallisation aus Isopropanol, worin es sich heiß zu 0,5 % löste, änderte sich der Fp. nicht.

4,235 mg Substanz: 11,64 mg CO<sub>2</sub> ; 2,10 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> (493,56) | Ber.: C 75,44 % | H 5,51 % |
|                                                          | Gef.: C 75,01 % | H 5,55 % |

IIa, IIb, IIe und IIh gaben mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine gelbe Lösung.

### p-Benzylloxy-benzaldehyd

69 g (0,5 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat wurden in 250 ml Aceton aufgeschlämmt und bis zum Sieden erwärmt. Dann kamen 40,6 g (0,33 Mol) p-Hydroxy-benzaldehyd hinzu. Unter Rühren und weiterem Erhitzen wurden 63 g (0,37 Mol) Benzylbromid, gemischt mit 50 ml Aceton, langsam zuge-  
tropft. Nach 3 1/2 Stdn. wurde die braune Lösung noch heiß  
filtriert, mit 150 ml heißem Aceton nachgewaschen und mit  
500 ml heißem Wasser versetzt. Es bildeten sich zwei Pha-  
sen, die im Scheidetrichter getrennt wurden. Aus der dunk-  
len, unteren Phase kristallisierten nach einigen Tagen  
hellbraune Nadeln aus. Diese wurden in 500 ml Spiritus  
mit etwas Kohle aufgeköcht und filtriert. Zu dem heißen  
Filtrat kamen bis zur beginnenden Trübung etwa 0,5 l auf  
ungefähr 70-75° vorerhitztes Wasser. Nach dem Erkalten  
kristallisierten 54 g (76 % d.Th.) farblose Nadeln vom  
Fp. 71-72° (Literaturangabe: Fp. 72°<sup>32</sup>).

### Hydrierversuche mit 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-4'- methoxy-flavanon (IIa)

- a) Der Hydrierversuch von 0,4 g (1 mMol) IIa in 40 ml war-  
mem Aceton mit 50 mg Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> während 6 Stunden  
ergab nach Fp. und Misch-Fp. Ausgangsmaterial.
- b) Die Hydrierung von 0,8 g (2 mMol) in 25 ml Dimethyl-  
formamid mit 0,1 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> während 8 Stunden ver-  
brauchte 60 ml Wasserstoff. Die Lösung zeigte am  
Schluß eine Grünfluoreszenz. Das Lösungsmittel wurde  
bei 100° i.Vak. abgezogen. Der braune Rückstand wurde  
nach Eingießen von 70 ml 2n Salzsäure rot. Beim Erwär-  
men ging er in Lösung. Aus der gelben Lösung kristal-  
lisierten nach dem Erkalten gelbe Nadeln vom Fp. 212-

215°.- Bei der fluoreszierenden Verbindung handelt es sich vermutlich um eine durch Kondensation von zwei Molekülen 3-Amino-6-methyl-4'-methoxy-flavanon entstandene 1,4-Diazin-Verbindung.

- c) Ein Ansatz wie b) unter Zusatz von 0,5 ml (4 mMol) konz. Salzsäure lieferte Ausgangsmaterial zurück.
- d) 0,1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurden in 10 ml Methanol vorhydriert. Dann wurden 0,4 g (1 mMol) IIa in 85 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml (4 mMol) konz. Salzsäure 4 Stdn. bei etwa 40° hydriert. Noch heiß wurde vom Katalysator abfiltriert und i.Vak. zur Trockene eingedampft. Der zunächst farblose Rückstand schmolz unter Zersetzung bei 198-202° und färbte sich bald gelb, ebenso wie das 3-Amino-6-methyl-4'-methoxy-flavanon-hydrochlorid mit dem Fp. 201-202° (Zers.). Der mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat acetylierte Rückstand gab 0,25 g (72 % d.Th.) Acetylierungsprodukt vom Fp. 230-233°, der dem für VIa angegebenen <sup>4)</sup> Fp. 229-232° entspricht.
- e) 0,1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurden in 10 ml Aceton vorhydriert. Dann wurden 1,0 g (2,5 mMol) IIa in 50 ml Aceton unter Zusatz von 7 ml konz. Salzsäure 4 Stunden hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus siedendem Wasser umgelöst. Nach dem Erkalten schieden sich 0,4 g (52 % d.Th.) farbloser Kristalle vom Fp. 197-203° ab, die vermutlich 3-Amino-6-methyl-4'-methoxy-flavanon-hydrochlorid darstellten.
- f) 0,1 g  $\text{PtO}_2$  wurden in 15 ml Methanol vorhydriert. Dann wurde 1 g (2,5 mMol) IIa in 85 ml Methanol unter Zusatz von 10 ml konz. Salzsäure 3 Stunden hydriert. Es erfolgte keine Wasserstoffaufnahme. Die Substanz ging nicht in Lösung und stellte Ausgangsmaterial dar.
- g) 0,1 g  $\text{PtO}_2$  wurden in 20 ml Eisessig vorhydriert. Dann wurde 1 g (2,5 mMol) IIa in 40 ml Eisessig gelöst und

bei ca. 40° 4 Stunden hydriert. Das gelbe Filtrat wurde bis auf ca. 1 ml eingeeengt, dann mit wenig Methanol versetzt und 12 Stdn. stehen gelassen. Es fielen 0,2 g farbloser Kristalle vom Fp. 156-173°, welche vermutlich in der Hauptsache aus IVA mit dem Fp. 173-175° bestanden.

- h) 0,1 g PtO<sub>2</sub> wurden in 25 ml Eisessig vorhydriert. Dann wurde 1 g (2,5 mMol) IIa in 25 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 10 ml konz. Salzsäure bei 60° 2 1/2 Stdn. hydriert. Beim Eindampfen i.Vak. blieben 0,7 g eines farblosen Rückstandes vom Fp. 204-215° (Zers.), welcher vermutlich in der Hauptsache aus IVA-HCl vom Fp. 231-233° (Zers.)<sup>4)</sup> bestand.

#### NaBH<sub>4</sub>-Reduktionen zu 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-flavanolen-(4).

##### 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4)(IIIa)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler gab man zur kochenden Suspension von 1,0 g (2,3 mMol) IIa in 25 ml Methanol in vier Portionen während 10-15 Minuten 0,085 g (2,2 mMol) NaBH<sub>4</sub>. Unter Gelbfärbung entstand eine klare Lösung, aus welcher nach 1/2 Stde. ein farbloser Niederschlag auszufallen begann, der 0,65 g (65 % d.Th.) wog und bei 197-199° schmolz. Eine aus Methanol kristallisierte Probe schmolz bei 200-201°.

##### 3-Carbobenzoxyamino-6-methyl-3',4'-dimethoxy-flavanol-(4) (IIb)

2,55 g (5 mMol) IIb wurden in 75 ml kochendem Methanol mit 0,37 g (10 mMol) NaBH<sub>4</sub> portionsweise reduziert, wobei

fast alles unter Gelbfärbung in Lösung ging. Nach dem Filtrieren wurde bis auf etwa 15 ml eingeeengt, worauf 1,7 g (75,5 % d.Th.) des farblosen IIIb vom Fp. 177-178° ausfielen; dieser änderte sich bei einer Kristallisation aus Methanol nicht.

3-Carbobenzoxymino-6-methyl-4'-dimethylamino-flavanol-(4) (IIIc)

1,0 g (2,3 mMol) IIc wurde in 30 ml kochendem Methanol portionsweise mit 0,1 g (2,6 mMol) NaBH<sub>4</sub> reduziert, wobei unter Gelbfärbung sich alsbald alles löste. Nach 24 Stdn. wurden 0,5 g (50 % d.Th.) vom Fp. 199-200° abgenutscht. Die Analysenprobe kristallisierte man aus Benzol mit dem Fp. 198,5-199,5°.

4,555 mg Substanz: 11,98 mg CO<sub>2</sub> ; 2,50 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (432,53) | Ber.: C 72,20 % | H 6,52 % |
|                                                                        | Gef.: C 71,77 % | H 6,14 % |

3-Carbobenzoxymino-6-methyl-2-(4-pyridyl)-chromanol-(4) (IIIId)

7 g (0,018 Mol) IIId wurden in 250 ml kochendem Methanol portionsweise mit 0,66 g (0,017 Mol) NaBH<sub>4</sub> reduziert. Unter Gelbfärbung ging nach 15 Min. alles in Lösung. Nach Zusatz von 50 ml Wasser fielen 4 g (57 % d.Th.) farbloses IIIId vom Fp. 185-186°, das zur Analyse dreimal aus Benzol umkristallisiert wurde mit dem Fp. 186-186,5°.

4,120 mg Substanz: 10,71 mg CO<sub>2</sub> ; 2,17 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (390,42) | Ber.: C 70,75 % | H 5,68 % |
|                                                                        | Gef.: C 70,94 % | H 5,81 % |

3-Carbobenzoxamino-6-methyl-3'-methoxy-4'-  
hydroxy-flavanol-(4) (IIIe)

3 g (6,63 mMol) IIe wurden in 50 ml kochendem Methanol portionsweise mit 0,3 g (7,8 mMol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Es trat eine gelborange Färbung und nach 1/2 Stde. vollständige Lösung ein. Nach Zusatz von 25 ml Wasser fielen 2,55 g (85,7 % d.Th.) eines gelben Niederschlags vom Fp. 165-167°. Aus Xylol zweimal umgelöst erhielt man farblose, schuppenförmige Kristalle vom Fp. 174-178°.

In einem analogen Ansatz wurden aus dem gelben Filtrat durch Zusatz einer sechsfachen Menge Wasser 35 % eines gelben Niederschlags isoliert, dessen  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion positiv war, der um 117-126° schmolz, und der nicht näher untersucht wurde.

3-Carbobenzoxamino-6-methyl-4'-benzyloxy-flavanol-(4)  
(IIIh)

a) Reduktion in Methanol:

3 g (6,1 mMol) IIh wurden in 50 ml kochendem Methanol in 4 Portionen mit 0,24 g (6,1 mMol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Bevor der letzte Rest gelöst war, fielen 2,1 g eines farblosen Niederschlags vom Fp. 188-189° aus. Das aus 100 ml Benzol kristallisierte IIIh wog 1,8 g (60 % d. Th.) und schmolz bei 191-192°. Im Gemisch mit IIh schmolz IIIh stark erniedrigt bei 166-173°.

b) Reduktion in Tetrahydrofuran:

Die Lösung von 14,79 g (0,03 Mol) IIh in 200 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1,13 g (0,03 Mol) Natriumborhydrid in 3 ml Wasser versetzt. Nach 4 Tagen goß man den Ansatz in 0,7 l Wasser. Den ausgefallenen, abgenutschten Niederschlag löste man noch feucht aus 0,5 l Benzol um. Es kristalli-

sierten 12 g (81 % d.Th.) IIIh vom Fp. 190-191°.

4,119 mg Substanz: 11,35 mg CO<sub>2</sub> ; 2,16 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> (495,58) | Ber.: C 75,13 % | H 5,89 % |
|                                                          | Gef.: C 75,20 % | H 5,87 % |

IIIa, IIIb, IIIe und IIIh gaben mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine rote Lösung.

#### Darstellung der 3-Amino-6-methyl-flavanole-(4) und ihrer Hydrochloride.

##### 3-Amino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4) (IVa)

0,5 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> -Katalysator wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck in 50 ml Methanol vorhydriert bis der milchkaffeobraune Katalysator innerhalb weniger Minuten schwarz geworden war. Bis zum Anspringen des Katalysators dauerte es in unkontrollierbarer Weise Minuten oder mehrere Stunden. Dann wurden 5 g (12 mMol) IIIa in 250 ml Methanol eingeschlämmt und über Nacht 27 Stdn. lang hydriert, wobei sich alles klar gelöst hatte und die Hydrierung nach Aufnahme der zu erwartenden Menge von 330 ml H<sub>2</sub> zum Stillstand gekommen war. Die farblose Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und i.Vak. bei 20° bis zur Trockene eingeeengt. Es wurden 3,9 g eines zunächst farblosen Rückstandes vom Fp. 169-172° erhalten, der sich rasch gelb färbte. Nach zweimaligem Umlösen aus 50 ml, dann 25 ml Benzol verblieben 2,5 g (72 % d.Th.) farblos, kristallines IVa vom Fp. 173-175°.

4,309 mg Substanz: 11,28 mg CO<sub>2</sub> ; 2,63 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (285,35) | Ber.: C 71,56 % | H 6,71 % |
|                                                          | Gef.: C 71,44 % | H 6,83 % |

Hydrochlorid (IVa.HCl)

1,43 g (5 mMol) IVa wurden in 40 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 10,5 ml (5 mMol) ätherischer Chlorwasserstofflösung (1,75 %) mit 0,7 l Äther versetzt. Nach 3 Tagen wurden 1,4 g (87 % d.Th.) farbloser Kristalle vom Fp. 229-230° (Zers.) abgenutscht, welche 4 Stdn. bei 60° unter 18 Torr getrocknet wurden. (Literaturangabe: Fp. 231-232° (Zers.) 4)).

34 mg Substanz: 10,7 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{17}H_{20}ClNO_3$  (321,81)      Ber.: N 4,35 %  
Gef.: N 4,41 %

3-Amino-6-methyl-3',4'-dimethoxy-flavanol-(4) (IVb)

0,5 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurden in 50 ml Methanol vorhydriert. Dann wurden 4,5 g (0,01 Mol) IIIb in 200 ml Methanol hinzugegeben und in 24 Stdn. hydriert bis zur Aufnahme von 250 ml  $H_2$ . Der Rückstand wurde aus 40 ml Benzol umgelöst, wobei eine gelbe Schmiere ungelöst zurückblieb. Es kristallisierten 1,5 g (48 % d.Th.) farbloses IV b vom Fp. 172,5-174°.

4,372 mg Substanz: 10,92 mg  $CO_2$  ; 2,61 mg  $H_2O$ .

$C_{18}H_{21}NO_4$  (315,35)      Ber.: C 68,55 %      H 6,71 %  
Gef.: C 68,16 %      H 6,68 %

Hydrochlorid (IVb.HCl)

1,5 g (4,75 mMol) IV b wurden in 50 ml Aceton gelöst und 9,9 ml (4,75 mMol) äther. Chlorwasserstofflösung (1,75%) sowie 450 ml Äther hinzugegeben. Nach 2 Tagen wurden 1,45 g (87 % d.Th.) farbloser Kristalle vom Fp. 199-201° (Zers.) abgenutscht und 4 Stdn. bei 60° unter 18 Torr getrocknet.

25,0 mg Substanz: 7,23 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{18}H_{22}ClNO_4$  (351,82)      Ber.: N 3,98 %      Gef.: N 4,05 %

3-Amino-6-methyl-4'-dimethylamino-flavanol-(4) (IVc)

a) Hydrierung in Methanol:

0,5 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurden in 50 ml Methanol vorhydriert. Darauf gab man 9 g (0,021 Mol) IIIc in 250 ml Methanol hinzu und hydrierte 15 Stdn. Beim Eindampfen des Filtrates i.Vak. blieben 6 g gelber Rückstand. Dieser wurde in 20 ml Aceton kalt gelöst und die Lösung mit 20 ml kaltem Wasser versetzt. Es kristallisierten 4,3 g einer farblosen Substanz vom Fp. 81-84°. Weiteres Verdünnen der Mutterlauge fällte 0,5 g farblose Kristalle vom Fp. 174-176°, deren zweimalige Kristallisation aus etwa 3 ml Benzol das bei 177,5-178,5° schmelzende IVc ergaben.

4,138 mg Substanz: 10,85 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,62 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

3,590 mg Substanz: 0,270 ml  $\text{N}_2$  (24°/745 Torr).

|                                                           |                 |          |          |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (298,39) | Ber.: C 72,45 % | H 7,43 % | N 9,38 % |
|                                                           | Gef.: C 71,56 % | H 7,09 % | N 8,48 % |

Beim Acetylieren entstand aus IVc das Vc, welches auf anderem Wege auch aus VIc erhalten wurde.

Die Substanz vom Fp. 81° wurde noch zweimal aus Aceton mit Wasser kristallin gefällt und schmolz bei 80-81,5°. Die Substanz löste sich nicht in 2n NaOH, verfärbte sich nicht mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung und veränderte sich beim nochmaligen Hydrieren nicht. Bei der KARL FISCHER-Titration verbrauchten 80,7 mg der Substanz 0,92 ml Jodlösung, von welcher 1 ml gleich 5 mg  $\text{H}_2\text{O}$  entsprach; der ermittelte Wert 5,68 %  $\text{H}_2\text{O}$  stimmt überein mit dem für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$  berechneten Wert 5,70 %  $\text{H}_2\text{O}$ .

4,201 mg Substanz: 10,80 mg  $\text{CO}_2$  ; 3,01 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

4,920 mg Substanz: 0,353 ml  $\text{N}_2$  (24°/745 Torr).

|                                                                            |                 |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ | Ber.: C 68,33 % | H 7,64 % | N 8,85 % |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|

|                                                  |                 |          |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ | Ber.: C 72,45 % | H 7,43 % | N 9,38 % |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|

|                                                                                  |                 |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{CH}_3\text{COCH}_3$ | Ber.: C 70,78 % | H 7,92 % | N 7,81 % |
|                                                                                  | Gef.: C 70,16 % | H 8,02 % | N 8,09 % |

Das IR-Spektrum im KBr-Preßling zeigt bei  $\lambda = 6,03$  eine  $\text{C=O}$ -Bande.

Bei der KARL FISCHER-Titration wird Jodlösung von Aceton verbraucht. Deshalb dürfte die Substanz Fp.  $81^{\circ}$  aller Wahrscheinlichkeit nach Kristallaceton enthalten.

In der Trockenpistole wurde die Substanz Fp.  $81^{\circ}$  in 10 Stdn. bei  $60^{\circ}$  unter 18 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  deutlich verändert und sinterte zusammen. Beim Umlösen aus Cyclohexan kristallisierte die farblose Substanz Fp.  $122-123^{\circ}$  aus.

Bei der Dünnschichtchromatographie mit Methanol als Fließmittel ergaben die Substanzen Fp.  $81^{\circ}$  und Fp.  $122^{\circ}$  jeweils zwei identische Flecken,  $R_F$  0,4 und  $R_F$  0,7 beim Besprühen mit konz.  $\text{HNO}_3$

#### Di-hydrochlorid der Substanz Fp. $122^{\circ}$ :

1,3 g (4,35 mmol) Substanz Fp.  $122^{\circ}$  wurden in 10 ml Aceton gelöst und mit 17,2 ml (8,7 mmol) äther.Chlorwasserstofflösung (1,75 %) sowie 400 ml Äther versetzt. Das farblose Salz wurde zentrifugiert und anschließend i. Vak. der restliche Äther abgezogen. Ausbeute: 1,6 g (100 % d.Th.) eines farblosen Salzes, Fp.  $150-161^{\circ}$  (Zers.), sintern ab  $145^{\circ}$ . Es wurde 3 Stdn. bei  $80^{\circ}$  unter 3 Torr getrocknet.

28 mg Substanz: 15, 3 ml n/100 Perchlorsäure.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (371,32) Ber.: N 7,55 % Gef.: N 7,77 %

#### Versuch zur Acetylierung des Di-hydrochlorids der Substanz Fp. $122^{\circ}$ :

0,3 g (1,2 mmol) des obigen Salzes wurden in 15 ml Wasser gelöst, mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 1 Stde. im Eisbad unter Zugabe von  $\text{KHCO}_3$  gerührt. Nach dem Abnutschen wurde aus Aceton mit Wasser gefällt, wobei Kristalle

vom Fp. 79-81°, die im Gemisch mit der Substanz Fp. 81° unverändert schmolzen, erhalten wurden.

Bei einer Hydrierung von IIIc in Aceton wurden ebenfalls IVc und Substanz Fp. 81° erhalten.

#### b) Hydrierung in Äthanol:

Zu 1 g vorhydriertem  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  in 70 ml Äthanol (über CaO destilliert) kamen 1 g IIIc in 80 ml Äthanol und wurden 12 1/2 Stdn. hydriert bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Beim Einengen i.Vak. auf etwa 50 ml und Versetzen mit 200 ml Wasser fiel ein Niederschlag, der bei nochmaligem Umfällen aus Spiritus mit Wasser 0,1 g farblose Kristalle vom Fp. 122-123° lieferte, welche aus etwa 15 ml Cyclohexan zweimal umgelöst das Hydrierungsprodukt vom Fp. 123-124° ergaben.

4,161 mg Substanz: 11,04 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,96 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                           |               |          |
|-----------------------------------------------------------|---------------|----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (298,39) | Ber.: C 72,45 | H 7,43 % |
|                                                           | Gef.: C 72,40 | H 7,96 % |

Die Identität des Hydrierungsproduktes mit der unter a) oben beschriebenen Substanz Fp. 122° wurde nicht bewiesen, etwa durch Misch-Schmelzpunkt und Acetylierung.

#### 3-Amino-6-methyl-2-(4-pyridyl)-chromanon-(4) (IVd)

1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurde in 30 ml Methanol vorhydriert. Dann wurden 1,5 g (4 mmol) IIIId sowie 40 ml Methanol hinzugegeben und 2 Stdn. hydriert. Nach dem Einengen verblieb ein gelblicher Rückstand, der ab 45° sinterte und bei 51-66° schmolz. Das aus Ligroin umgelöste und 4 Stdn. i.Vak. bei 60° über  $\text{P}_2\text{O}_5$  sowie anschließend 20 Stdn. bei 20° über Paraffin i.Vak. getrocknete IVd sinterte ab 80° und schmolz bei Fp. 135-137°.

4,248 mg Substanz: 10,66 mg CO<sub>2</sub> ; 2,40 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (256,29) | Ber.: C 70,29 % | H 6,29 % |
|                                                                        | Gef.: C 68,48 % | H 6,32 % |

Di-hydrochlorid (IVd x 2HCl)

1 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub>, 0,55 g (1,4 mMol) IIIId wurden in 50 ml Aceton 3 Stdn. hydriert und anschließend filtriert. Das farblose Filtrat wurde mit 100 ml Äther, dann mit 5 ml (2,8 mMol) äther.Chlorwasserstoffsölösung (2 %) und anschließend noch mit 150 ml Äther versetzt. Der stark hygroskopische, kristalline, farblose Niederschlag wurde abgenutscht und mit Äther gewaschen. Nach zweitägiger Trocknung über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> betrug die Ausbeute 300 mg (65 % d. Th.). Zur Analyse wurde bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i.Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, was nach 7 Stdn. der Fall war. Fp. 176-178° (Zers.), sintern ab 171°.

2,700 mg Substanz: 5,33 mg CO<sub>2</sub> ; 1,551 mg H<sub>2</sub>O.

12,8 mg Substanz: 0,78 ml n/10 Perchlorsäure.

|                                                                                        |                 |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|
| C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (329,22) | Ber.: C 54,72 % | H 5,51 % | N 8,51 % |
|                                                                                        | Gef.: C 53,87 % | H 6,43 % | N 8,52 % |

Die Acetylierung zu Vd verlief mit sehr guter Ausbeute.

3-Amino-6-methyl-3'-methoxy-4'-hydroxy-flavanol-(4)  
(IVe)

Vorhydriert wurden 0,2 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> in 25 ml Methanol. Dazu gab man 4,5 g (10,3 mMol) IIIIe und 100 ml Methanol. Es wurde 5 Stdn. hydriert, dann filtriert und bis auf etwa 15 ml eingeengt, wobei 3,2 g bei 170-179° schmelzend erhalten wurden. Nach dem Umlösen aus 70 ml Benzol fielen 2,0 g (65 % d.Th.) farbloses IVe vom Fp. 176-179° aus.

4,314 mg Substanz: 10,78 mg CO<sub>2</sub> ; 2,51 mg H<sub>2</sub>O.

14,4 mg Substanz: 4,74 ml n/100 Perchlorsäure.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (301,35) Ber.: C 67,76 % H 6,36 % N 4,65 %  
Gef.: C 68,19 % H 6,51 % N 4,60 %

### Hydrochlorid (IVe·HCl)

1,85 g (6,15 mMol) IVe wurden in 50 ml Aceton unter Erwärmen gelöst, darauf mit 12,8 ml (6,15 mMol) äther. Chlorwasserstofflösung (1,75 %) und 500 ml Äther versetzt. Nach 1 Tag kristallisierten 2,08 g (100 % d.Th.), welche ab 215° braun, bei 234-236° unter Zersetzung schmolzen und 4 Stdn. bei 60° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurden.

20,2 mg Substanz: 5,93 ml n/100 Perchlorsäure.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> (337,81) Ber.: N 4,14 % Gef.: N 4,11 %

### 3-Amino-6-methyl-4'-hydroxy-flavanol-(4) (IVf)

Es wurde 1 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> in 50 ml Methanol vorhydriert. Danach wurden 4,95 g (0,01 Mol) IIIh und 100 ml Methanol hinzugegeben. Nach 3 Stdn. war die Hydrierung beendet. Der Hydrieransatz mußte sorgfältig vor Luftsauerstoff geschützt werden. Deshalb wurde unter nachgereinigtem Stickstoff abgenutscht und i.Vak. eingedampft. Der schwach gelblichgrüne Rückstand wurde mit Benzol übergossen und konnte dann an der Luft aus kochendem Benzol kristallisiert werden und ergab 2,0 g (73 % d.Th.). Das farblose IVf schmolz bei 158-161°.

4,251 mg Substanz: 11,00 mg CO<sub>2</sub> ; 2,50 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (271,3) Ber.: C 70,62 % H 6,58 %  
Gef.: C 70,83 % H 6,32 %

Hydrochlorid (IVf·HCl):

Der aus einem Ansatz wie oben erhaltene Rückstand wurde sofort in 60 ml Aceton gelöst, mit 60 ml Äther verdünnt und 3,6 ml (0,02 Mol) ätherischer Chlorwasserstofflösung (2 %) hinzugegeben. Mit weiteren 450 ml Äther wurden 2,8 g (91 % d.Th.) farbloser, feinkörniger Kristalle, Fp. 230-233° (Zers.), ab 210° braun, gefällt. Es wurde 48 Stdn. bei 20° unter 3 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

8,4 mg Substanz: 2,76 ml n/100 Perchlorsäure.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> (307,76) Ber.: N 4,55 % Gef.: N 4,59 %

Charakterisierung als 3-Acetamino-6-methyl-flavanole-(4)

3-Acetamino-6-methyl-4'-methoxy-flavanol-(4) (Va)

a) Reduktion von VIa mit NaBH<sub>4</sub>:

3,2 g (10 mMol) VIa wurden in 30 ml Methanol gekocht. Zu der Suspension wurde eine Lösung von 0,4 g NaBH<sub>4</sub> in 20 ml zugetropft. Da entgegen der Literaturangabe <sup>4)</sup> nicht das gesamte Flavanon in Lösung ging, wurde noch 0,1 g (insges. 13,5 mMol) festes NaBH<sub>4</sub> in 4 Portionen zugegeben, wobei alles in Lösung ging.

Über Nacht kristallisierten 1,2 g farbloses Va, aus dem Filtrat konnten nach Neutralisation mit 2 n Schwefelsäure noch 0,4 g (50 % d.Th.) erhalten werden, die vereinigt wurden und bei 228-231° schmolzen. (Literaturangabe: Fp. 231-231,5° <sup>4)</sup>).

Das aus etwa 40 ml Methanol/Wasser, 1+1, kristallisierte Va gab bei der Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Aceton, 9+1, als Fließmittel nach dem Besprühen mit konz. Schwefelsäure einen violetten Fleck bei R<sub>F</sub> 0,05.

b) Katalyt. Hydrierung von VIa mit Pt:

1,6 g (5 mMol) VIa wurden mit 0,15 g PtO<sub>2</sub> nach Adams <sup>33)</sup> in 50 ml Eisessig hydriert. Nach vier Stunden war die theor. Menge von 130 ml H<sub>2</sub> aufgenommen und die Wasserstoffaufnahme hörte auf. Die abfiltrierte, farblose Lösung wurde bei 25-30° i. Vak. bis zum beginnenden Substanzausfall eingengt. Es schieden sich 1,5 g (93 % d.Th.) Hydrierungsprodukt vom Fp. 215-221° ab. Dünnschichtchromatographisch war ein violetter Fleck bei R<sub>F</sub> 0,05 (Va) und ein hellblauer Fleck bei R<sub>F</sub> 0,15 (?) zu erkennen.

Durch Umlösen aus 15 ml Methanol erhielt man 0,6 g vom Fp. 228-231°; das Filtrat wurde mit 15 ml Was-

ser versetzt und der Niederschlag aus 10 ml Methanol umgelöst, wobei 0,45 g (insges. 65 % d.Th.) vom Fp. 228-231° kristallisierten. Dünnschichtchromatographisch war nurmehr ein violetter Fleck bei  $R_f$  0,05 (Va) zu erkennen.

c) Versuchte Reduktion mit Na in Äthanol:

1,6 g (5 mmol) VIa wurden mit 50 ml abs. Äthanol versetzt. Zur Suspension wurden 0,5 g Natrium gegeben und geschüttelt, wobei die Farbe der Lösung von gelb nach rot sich änderte und eine klare Lösung entstand. Nach 1 1/2 Stdn. wurden nochmals 0,5 g Natrium zugegeben und nach weiteren 1 1/2 Stdn. wurde mit 2n Schwefelsäure neutralisiert. Der gelbe Niederschlag wog 1,2 g, sinterte ab 43°, zeigte positive  $FeCl_3$ -Reaktion und löste sich in konz. Schwefelsäure mit dunkelroter Farbe. Bei der Kristallisation des Niederschlags aus Methanol wurden 0,65 g Ausgangsmaterial isoliert.

d) Reduktion von VIa nach MEERWEIN-PONNDORF<sup>34)</sup>:

3,25 g (10 mmol) VIa und 4,3 g (20 mmol) Aluminiumisopropylat wurden in 120 ml frisch über Aluminiumisopropylat destilliertem Isopropanol erhitzt. Bei einer Ölbad-Temperatur von 135° begann ein Isopropanol-Aceton-Gemisch über die Vigreux-Kolonne zu destillieren. Nach 2 Stdn. wurde mit 75 ml über Na-Draht aufbewahrtm Toluol versetzt, da noch nicht alles VIa gelöst war. Nach weiteren 5 Stdn. konnte im Destillat mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kein Aceton mehr nachgewiesen werden. Die rote Lösung wurde i.Vak. zur Trockne eingedampft. Mit einer Seignettesalzlösung (10 g / 100 ml) wurde der rote, schmierige Rückstand digeriert und das nicht in Lösung gegangene, gelbe Produkt abgenutscht. Es wog 5 g, enthielt anorganische Verunreinigungen, gab positive Ninhydrinreaktion sowie positive  $FeCl_3$ -Reaktion und löste

sich in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mit brauner Farbe.

Dünnschichtchromatographisch waren im gelben Produkt 7 Flecke zu erkennen: violett,  $R_f$  0,05 (Va); gelb,  $R_f$  0,15 (Entacetyliertes Va = IVa); hellgelb,  $R_f$  0,25 (Ausgangsmaterial VIa); gelb,  $R_f$  0,35 (?); violett,  $R_f$  0,55 (? , vielleicht ein Isomeres von Va); gelb (im UV-Licht grün fluoreszierend),  $R_f$  0,65 (? , vielleicht ein Chalcon); gelb (im UV-Licht grün fluoreszierend),  $R_f$  0,9 (? , vielleicht ein Chalcon).

Beim Auskochen des gelben Produktes mit wenig Cyclohexan schied sich aus dem Filtrat wenig, fast farbloses Produkt ab, welches um  $160-180^\circ$  schmolz, und welches dünnschichtchromatographisch die vorerwähnten Flecke bei den  $R_f$ -Werten 0,05, 0,15, 0,25, 0,35, 0,65 noch zeigte.

### 3-Acetamino-6-methyl-3',4'-dimethoxy-flavanol-(4)(Vb)

#### a) Reduktion von Vlb:

1,75 g (5 mMol) Vlb <sup>10)</sup> wurden in Suspension in 50 ml Methanol gekocht und 0,37 g (10 mMol) Natriumborhydrid während 1 Stde. in 6 Anteilen zugegeben. Die hellgelbe Lösung wurde i.Vak. eingeengt, bis ein Niederschlag auszufallen begann, der 0,5 g (28,5 % d.Th.) wog und bei  $149-155^\circ$  schmolz. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser (1:1) zeigte Vb den Fp.  $151-153^\circ$ .

#### b) Acetylierung von IVb:

0,2 g (0,57 mMol) IVb·HCl wurden in 100 ml Wasser gelöst und 2 Stdn. im Eisbad gerührt, wobei 10 ml Essigsäureanhydrid zugetropft und 0,1 g Natriumacetat zugegeben wurden. Am nächsten Tag wurden 0,1 g (49,5 % d.Th.) mit dem Fp.  $139-145^\circ$  abgenutscht. Lösen in wenig heißem Methanol und Verdünnen mit dem

gleichen Volumen heißen Wassers lieferte Kristalle vom Fp.  $151-153^{\circ}$ , deren Gemisch mit dem oben unter a) beschriebenen Vb keine Depression zeigte.

c) Methylierung von Ve:

0,3 g (2,2 mMol) Kaliumkarbonat wurden in 20 ml Aceton suspendiert. Dann gab man 0,3 g (0,85 mMol) Ve hinzu und erwärmte unter Rühren bis zum Sieden. Nun wurden 0,15 g (1 mMol) Dimethylsulfat gelöst in 15 ml Aceton, hinzugetropft und  $7\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rühren erhitzt. Nach dem Abfiltrieren wurde das Aceton abgezogen, wobei eine schmierige, gelbliche Substanz zurückblieb. Nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser (1:1) erhielt man 0,1 g (34,5 % d.Th.) vom Fp.  $142-157^{\circ}$ . Nach weiterem zweimaligem Umlösen schmolz die Verbindung bei  $151-153,5^{\circ}$ . Ihre Gemische mit den unter a) sowie unter b) erhaltenen Proben schmolzen unverändert.

3-Acetamino-6-methyl-4'-dimethylamino-flavanol-(4)(Vc)

a) Reduktion von VIc:

6,8 g (0,02 Mol) VIc <sup>4)</sup> wurden in 120 ml kochendem Methanol suspendiert. In vier Anteilen wurde mit 0,9 g (0,024 Mol) Natriumborhydrid versetzt, wobei sich alles unter Gelbfärbung löste. Nach 1 Stde. wurde filtriert und mit 150 ml Wasser versetzt. Es wurden 4,4 g gelbliche Kristalle erhalten. Aus 350 ml Essigester umkristallisiert wurden 3,1 g (46 % d.Th.) feinkristalline, farblose Substanz erhalten, welche bei  $230-231,5^{\circ}$  nach Sintern ab  $225^{\circ}$  schmolz. Dreimalige Kristallisation aus Xylol ergab ein leicht rötliches Vc vom Fp.  $231^{\circ}$  mit Sintern ab  $222^{\circ}$ .

b) Acetylierung von IVc:

0,1 g IVc wurden acetyliert (vgl. Vb).

Das aus Xylol kristallisierte Acetylierungsprodukt schmolz allein und im Gemisch mit dem unter

a) erhaltenen Vc bei 228-231° nach vorherigem Sintern.

3-Acetamino-6-methyl-2-(4-pyridyl)-chromanol-(4) (Vd)

a) Reduktion von VId:

Die Lösung von 0,5 g (1,7 mMol) VId <sup>4)</sup> in 20 ml kochendem Methanol wurde mit 0,06 g (1,7 mMol) Natriumborhydrid in vier Portionen versetzt. Der klaren, gelben Lösung wurde 2n Sodalösung tropfenweise zugegeben, bis ein farbloser Niederschlag von 0,4 g (80 % d.Th.) ausfiel. Zweimaliges Umlösen aus wenig Wasser gab Vd in schönglänzenden Kristallplättchen vom Fp. 223-224°.

b) Acetylierung von IVd:

0,3 g (0,91 mMol) IVd·2HCl wurden acetyliert (vgl. Vf). Das zweimal aus wenig Wasser kristallisierte Acetylierungsprodukt schmolz allein und im Gemisch mit dem unter a) erhaltenen Vd bei 223-224°.

3-Acetamino-6-methyl-3'-methoxy-4'-hydroxy-flavanol-(4) (Ve)

a) Reduktion von VIe:

Ein Reduktionsversuch mit 0,35 g VIe <sup>4)</sup> unter den üblichen Bedingungen lieferte Ausgangsmaterial zurück.

b) Acetylierung von IVe:

0,3 g (0,89 mMol) IVe·HCl wurden acetyliert (vgl. Vf).

Das Acetylierungsprodukt Ve schmolz bei 216-218° und wurde gleich methyliert wie vorstehend unter Vb beschrieben.

3-Acetamino-6-methyl-4'-hydroxy-flavanol-(4) (Vf)

a) Reduktion von VIf:

Die Suspension von 2,3 g (7,4 mMol) VIf in 50 ml kochendem Methanol wurde in vier Portionen mit 0,03 g (7,4 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 15 Min. wurde die orangefarbene Lösung mit 50 ml heißem Wasser verdünnt und anderntags 2,0 g (88 % d.Th.) eines bei 215-229° schmelzenden, farblosen Reduktionsproduktes abgenutscht. Umlösen aus Wasser, wobei etwas ungelöst zurückblieb, gab Vf in Kristallen vom Fp. 217-219° nach vorherigem Sintern.

b) Acetylierung von IVf:

0,3 g (1 mMol) IVf·HCl wurden in 25 ml Wasser gelöst. Im Eisbad wurden unter Rühren 1 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und dann im Abstand von etwa 5 Min. je eine Spatelspitze von 50 mg Kaliumbikarbonat oder Natriumbicarbonat, bis nach etwa einer Stunde das Acetylierungsprodukt auszufallen begann. Es wurden 0,32 g (94 % d.Th.) farbloses, bei 165-205° schmelzendes Acetylierungsprodukt abgenutscht. Bei der Umkristallisation aus wenig Wasser erhielt man nadelförmige Kristalle, die allein oder im Gemisch mit dem unter a) erhaltenen Vf nach Sintern ab 209° bei 216-219° schmolzen.

Va, Vb, Ve und Vf gaben mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine blauviolette Lösung.

3-Acetamino-4-chlor-6-methyl-4'-methoxy-flavan (XX)

1,0 g (3 mmol) Va wurde in fünf Portionen in 5 ml farbloses, über Chinolin und Leinöl destilliertes Thionylchlorid unter Eisbadkühlung eingetragen. Die hellgelbe Lösung blieb bei Raumtemperatur stehen. Nach 1 1/2 Stdn. begannen sich Kristalle abzuscheiden. Daraufhin wurde bei etwa 20° i.Vak. zur Trockne eingedampft. Der gelbe, schmierig-kristalline Rückstand wurde mit 10 ml abs. Isopropanol digeriert. Beim Abnutschen hinterblieben farblose Kristalle, die mit wenig Isopropanol nachgewaschen wurden. Nach dem Trocknen bei 90° wogen die Kristalle 1,0 g (94 % d.Th.) und schmolzen bei 156-157°. Umlösen von 0,1 g aus 3 ml abs. Isopropanol ergab nach mehreren Tagen sternchenförmige Kristalle vom Fp. 160-161°.

79,8 mg Kristalle wurden in 20 ml 1/2 n methanolischer KOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern mit 2 n HNO<sub>3</sub> fiel aus der farblosen Mischung ein farbloser, lokaler Niederschlag. Vor der potentiometrischen Titration wurden 40 ml 5 prozentige Bariumnitrat-Lösung zugegeben. Der ermittelte Verbrauch an n/10 AgNO<sub>3</sub> betrug 2,34 ml.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> (345,8) Ber.: Cl 10,25 % Gef.: Cl 10,40%

Teil B:

3-Carbaethoxyamino-7-benzyloxy-4'-methoxy-flavanon (XVIII)

0,33 g (1 mMol) 2-Hydroxy-4-benzyloxy-~~4~~-carbaethoxy-amino-acetophenon <sup>9)</sup>, 0,14 g (1 mMol) Anisaldehyd und 5 Tropfen Piperidin wurden 6 Stdn. in 10 ml Äthanol gekocht. Beim Erkalten färbte sich die hellgelbe Lösung rotbraun und es fielen 0,3 g (67 % d.Th.) eines farblosen Niederschlags vom Fp. 176-177,5°. Bei der Kristallisation aus Benzol änderte sich der Fp. nicht.

4,147 mg Substanz: 10,71 mg CO<sub>2</sub> ; 2,08 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                         |                 |          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub> (447,5) | Ber.: C 69,78 % | H 5,63 % |
|                                                         | Gef.: C 70,48 % | H 5,61 % |

3-Carbaethoxyamino-7-benzyloxy-4'-methoxy-flavanol-(4) (XIX)

1 g (2,2 mMol) XVIII wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,08 g NaBH<sub>4</sub> in 1 ml Wasser versetzt. Nach 4 Tagen gab man zu der gelben Lösung noch 0,04 g (insges. 3,2 mMol) Natriumborhydrid, gelöst in 1 ml Wasser. Der Ansatz wurde nach weiteren 2 Tagen filtriert und bei 15° i.Vak. eingedampft. Der farblose Rückstand wurde in 40 ml Methanol aufgelöst und mit einer Lösung von 1 g Natriumchlorid in 120 ml Wasser wieder gefällt. Der Niederschlag wog 0,7 g (70 % d.Th.) und schmolz bei 126-130°. Eine aus Cyclohexan zweimal umgelöste Probe vom Fp. 128-130° kam zur Analyse.

4,299 mg Substanz: 10,91 mg CO<sub>2</sub> ; 2,32 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub> (449,42) | Ber.: C 69,49 % | H 6,05 % |
|                                                          | Gef.: C 69,26 % | H 6,04 % |

Verseifungsversuch: 0,3 g (0,67 mMol) des obigen Niederschlags wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 20 ml methanolischer KOH (10 %) versetzt. Nach 2 Tagen wurden der nunmehr schwach gelben Lösung 100 ml Wasser zugefügt und 0,22 g Ausgangsprodukt isoliert. Identifikation nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt.

#### Aminoacetonitril-hydrochlorid <sup>20)</sup>

13,6 g (0,2 Mol) Methylenaminoacetonitril, ( $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CN}$ )<sub>n</sub> <sup>21)</sup>, wurden mit einem Gemisch von 200 ml Spiritus und 40 ml konz. Salzsäure übergossen und der Ansatz gleich mehrere Minuten geschüttelt bis alles gelöst war. Daraufhin kristallisierte der Kolbeninhalt spontan durch. Am nächsten Tag wurden die Kristalle abgenutscht und mit wenig kaltem Spiritus ausgewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im evakuierten Exsikkator erhielt man 13,7 g (74 % d.Th.) Aminoacetonitril-hydrochlorid, das sich beim Erhitzen ab  $130^\circ$  braun färbte und um  $155-165^\circ$  unter Zersetzung schmolz.

#### W-Amino-resacetophenon-hydrochlorid (VII)

67 g (0,5 Mol) gepulvertes Aluminiumchlorid wurden im 0,5 l-Dreihalskolben unter stetigem Rühren und Kühlung im Wasserbad von  $20^\circ$  in 200 ml bei Normaldruck destilliertem, wasserfreiem Nitrobenzol gelöst. Dann wurden 18,4 g (0,2 Mol) über Phosphorpentoxyd aufbewahrtes Aminoacetonitril-hydrochlorid und 22 g (0,2 Mol) im Mörser gepulvertes und über  $\text{P}_2\text{O}_5$  aufbewahrtes Resorcin zugegeben. Nach 5 Min. wurde mit dem flotten Einleiten von Chlorwasserstoff begonnen und ein auf  $40^\circ$  vorgewärmtes Wasserbad untergestellt. Die entstandene, dickflüssige Suspension wurde zunächst 1 Stde. bei  $40^\circ$  und dann 7 Stdn. bei  $50^\circ$  kräftig gerührt, bis eine Lösung entstanden war, deren Farbe in verschiedenen Versuchen verschieden ausfiel. Anschließend blieb die mei-

stens dunkelbraune Lösung über Nacht stehen. Das Reaktionsprodukt wurde unter Umschwenken und unter Kühlung im Wasserbad in 0,5 l Wasser in einem 2 l Erlenmeyer-Kolben eingegossen. Sodann wurde das Gemisch 5 Min. aufgekocht und noch~~t~~ heiß im vorgewärmten 1 l-Scheidetrichter getrennt. Die untere Nitrobenzol-Phase wurde nochmals mit 200 ml heißem Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten, wäßrigen Lösungen ließ man erkalten, wobei sich hellbraune Kristalle abschieden. Diese wogen nach dem Abnutschen und Nachwaschen mit 100 ml Äther 36 g und schmolzen unter Zersetzung von  $257-273^{\circ}$ . Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad i.Vak. bis auf etwa 200 ml eingeengt; daraus schieden sich weitere 4,7 g (insges. 100 % d.Th.) ab, welche ebenfalls unter Zersetzung um  $257-273^{\circ}$  schmolzen. (Literaturangaben: Zers. bei  $280^{\circ} 17$ ); Zers. ab  $257^{\circ} 9$ )).

Wegen seiner Schwerlöslichkeit in Nitrobenzol ergab Aminoacetonitril-sulfat nur Ausbeuten von etwa 20 % d.Th.

### W-Carbobenzoxyamino-resacetophenon (VIII)

#### a) Aus W-Amino-resacetophenon-hydrochlorid (VII):

40 g (0,2 Mol) VII wurden in etwa 1 l Wasser gelöst. Die braune Lösung wurde mit etwa 5-10 g Kohle kalt geschüttelt und durch eine etwa 1,5 cm dicke Schicht von Celite 501 abgesaugt. Das hellgelbe Filtrat wurde auf etwa 2 l mit Wasser aufgefüllt und im 3 l-Erlenmeyer 1 Stde. lang im Eisbad stetig gerührt. Sodann tropfte man 35 g (0,2 Mol) Carbobenzoxychlorid hinzu und neutralisierte tropfenweise mit etwa 200 ml 2 n Natronlauge. Schließlich wurden noch 16 g (0,1 Mol) Carbobenzoxychlorid hinzugegeben und wieder mit etwa 100 ml 2 n Natronlauge neutralisiert. Nach 4 Stdn. wurde das Eisbad entfernt und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Das mit 1 l Wasser ausgewaschene Produkt wurde zur Entfernung der Ausgangsmateria-

lien in 0,5 l Äther kräftig geschüttelt und die Suspension abgenutscht, wobei man mit weiteren 150 ml Äther nachwusch. Das fast weiße, feinkristalline Produkt wurde bei 70° im Trockenschrank getrocknet; es wog 42 g (67 % d.Th.), schmolz bei 189-193° (Zers.) und wurde bei den weiteren Versuchen eingesetzt.

Die Verbindung VIII ließ sich aus Xylol umkristallisieren und wurde in nadelförmigen Kristallen vom Fp. 197-199° (Zers.) erhalten. (Literaturangabe: Fp. 191-195° (Zers.)<sup>10)</sup>). Doch gelang es nur in kleinen Ansätzen, so löste sich VIII nur zu etwa 1 % in siedendem Xylol, noch schlechter in Toluol und fast gar nicht in Benzol. Umkristallisationsversuche in anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln mißlangen.

b) Mit Carbobenzoxyamino-acetonitril <sup>10)</sup>:

1.) 10 g (0,09 Mol) Resorcin und 10 g (0,052 Mol) Carbobenzoxyamino-acetonitril <sup>16,10)</sup> wurden in 150 ml Äther gelöst und 2 Stdn. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach einer Stunde war die Lösung gesättigt und es begann gelbe, kristalline Substanz auszufallen. Der Ansatz blieb 3 Tage im Kühlschrank stehen. Danach wurden die gelben Kristalle, die äußerst hygroskopisch waren, abgenutscht und einmal mit Äther gewaschen. Nun wurde mit 50 ml Eiswasser versetzt, langsam zum Sieden gebracht und 5 Min. gekocht. In der gelben Lösung schied sich ein Öl ab, das nach dem Erkalten zu einer hellgelben Masse erstarrte. Nach Auflösen in 20 ml Methanol und Fällen mit 100 ml Wasser war die Substanz noch schmierig. Erst nach dem Umkristallisieren aus 5 ml Isobutanol wurden 0,85 g (5,1 % d. Th.) hellbraun kristallines VIII erhalten, welches bei 189-192° unter Zersetzung schmolz.

Die wäßrige, gelbe Lösung wurde nun im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbes Produkt ausfiel. Dieses wurde abgenutscht und in 50 ml Glykolmonomethyläther gelöst und mit 250 ml

Äther gefällt. Nach der Auflösung in 50 ml Methanol und Versetzen mit 250 ml Äther fielen 1,1 g eines farblosen Produktes, das ab etwa 200° braun, bei etwa 260° ohne zu schmelzen schwarz wurde. Das Produkt wurde in 15 ml Wasser gelöst und mit 2 n Sodalösung bis zum Neutralpunkt versetzt. Ein feinkristalliner, rötlicher Niederschlag wurde abgenutscht und aus sehr wenig Wasser umkristallisiert. Das bei etwa 325° schmelzende Kristallinat wurde über Phosphorpentoxyd getrocknet und erwies sich der Analyse nach als  $\omega$ -Amino-resacetophenon (Literaturangabe: Fp. 310° (Zers.)<sup>9)</sup>).

4,186 mg Substanz: 8,75 mg CO<sub>2</sub> ; 2,14 mg H<sub>2</sub>O.

4,149 mg Substanz: 0,321 ml N<sub>2</sub> (26°/752 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (167,16) Ber.: C 57,47 % H 5,43 % N 8,38 %  
Gef.: C 57,04 % H 5,72 % N 8,74 %

2.) 3,3 g (0,03 Mol) Resorcin und 5 g (0,026 Mol) Carbobenzoxyamino-acetonitril<sup>16,10)</sup> wurden in 70 ml Äther gelöst. Nach Zugabe von 3,8 g (0,03 Mol) frisch geschmolzenem Zinkchlorid wurde 2 Stdn. Chlorwasserstoff eingeleitet. Dabei schieden sich weiße Kristalle ab, die bald gelbgrün wurden. Nach 24 Stdn. wurde der Äther abgegossen, der Niederschlag dreimal mit Äther nachgewaschen und 5 Min. mit 50 ml Wasser gekocht. Dabei schieden sich einige ölige Klumpen auf der gelben Lösung ab. Diese wurden abgetrennt, in etwas Methanol gelöst und mit Wasser gefällt. Nach dem Abnutschen wurden 0,2 g (2,2 % d.Th.) unreines, bei 163-181° schmelzendes VIII gewonnen.

Mit Aluminiumchlorid an Stelle von Zinkchlorid wurde kein VIII erhalten.

Darstellung von 4-Methoxy- und 4-Benzoyloxy-2-hydroxy-  
ω-carbobenzoxoyamino-acetophenon.

2-Hydroxy-4-methoxy-ω-carbobenzoxoyamino-acetophenon(IX)

3,4 g (0,025 Mol) trockenes Kaliumkarbonat und 3 g (0,01 Mol) VIII wurden unter Rühren in 100 ml Aceton bis zum Sieden erhitzt. Dann wurden 1,3 g (0,01 Mol) Dimethylsulfat hinzugegeben und 3 1/2 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die gelbe Lösung wurde vom Kaliumkarbonat abgenutscht und mit 250 ml Wasser versetzt. Es fielen 2,2g (70 % d.Th.) farbloses Produkt, das bei 110-113° schmolz. Zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan lieferte IX in sternchenförmigen Nadeln vom Fp. 114,5-115,5°.

4,294 mg Substanz: 10,21 mg CO<sub>2</sub> ; 2,19 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> (315,31) | Ber.: C 64,75 % | H 5,43 % |
|                                                          | Gef.: C 64,89 % | H 5,71 % |

2-Hydroxy-4-benzoyloxy-ω-carbobenzoxoyamino-  
acetophenon (XIII)

31,5 g (0,025 Mol) trockenes Kaliumkarbonat und 45 g (0,15 Mol) VIII wurden in 500 ml Aceton unter Rühren bis zum Sieden erhitzt. Darauf wurden 26 g (0,15 Mol) destilliertes Benzylbromid, gemischt mit 100 ml Aceton, in fünf Anteilen hinzugegeben und 7 Stdn. erhitzt und kräftig gerührt. Die noch heiße Lösung wurde in 500 ml Wasser gegossen und blieb über Nacht stehen. Das ausgefallene, bräunliche Rohprodukt wurde abgenutscht, mit 300 ml Wasser ausgewaschen und aus etwa 0,6 l Spiritus umgelöst. Das fast farblose Kristallisat von XIII wog 31 g (53 % d.Th.) und schmolz bei 103-105°; es war rein genug für weitere Versuche.

Für die Analysenprobe wurde 1 g Rohprodukt in 10 ml Chloroform gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert.

50 ml Chloroform wurden nachgegossen und 5 Fraktionen aufgefangen. Nach dem Abdunsten des Chloroforms wurden die Schmelzpunkte ermittelt und die  $\text{FeCl}_3$ -Probe ausgeführt:

|                       |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| 1.) Fp. 136-137°      | $\text{FeCl}_3$ -Probe: - |
| 2.) Fp. 128-132°      | " : +                     |
| 3.) Fp. 102-106°      | " : +                     |
| 4.) Fp. 105; 133-135° | " : + (schwach)           |
| 5.) Fp. 134-135°      | " : -                     |

Fraktion 3.), Fp. 102-106°, gab aus Spiritus umkristallisiert XIII vom Fp. 105-107°. Nochmalige Umkristallisation aus Cyclohexan änderte den Fp. nicht mehr.

4,276 mg Substanz: 11,00 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,08 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                  |                 |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (391,47) | Ber.: C 70,57 % | H 5,41 % |
|                                                  | Gef.: C 70,20 % | H 5,44 % |

Darstellung von 7-Methoxy-(x) und 7-Benzoyloxy-3-carbobenzoxoyamino-flavanonen (XIV).

3-Carbobenzoxoyamino-7,4'-dimethoxy-flavanon (Xa)

15 g (0,048 Mol) IX wurden mit 7 g (0,05 Mol) Anisaldehyd in 250 ml Methanol unter Zusatz von 30 Tropfen Piperidin 1 Stde. lang erhitzt. Aus der gelben Lösung schieden sich sofort nach dem Erkalten Kristalle aus, welche 15,5 g wogen und bei 195-196° schmolzen. Beim Umkristallisieren aus 700 ml n-Propanol fielen 13 g (61 % d.Th.) Xa vom Fp. 196-197°.

4,097 mg Substanz: 10,33 mg  $\text{CO}_2$  ; 1,94 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                  |                 |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (433,44) | Ber.: C 69,27 % | H 5,35 % |
|                                                  | Gef.: C 68,81 % | H 5,30 % |

3-Carbobenzoxyamino-7,3',4'-trimethoxy-flavanon (Xb)

3,15 g (0,01 Mol) IX, 1,7 g (0,01 Mol) Veratrumaldehyd und 8 Tropfen Piperidin wurden in 25 ml Methanol etwa 1 Stde. lang unter Rückfluß erhitzt, wobei die Substanz schon in der Siedehitze auszufallen begann. Nach dem Abnutschen und zweimaligem Nachwaschen mit je 10 ml Methanol erhielt man 3,3 g (72 % d.Th.). Aus 300 ml n-Propanol umgelöst wurden 3,1 g vom Fp. 190-191° erhalten. Eine noch aus Benzol umkristallisierte Xb vom Fp. 194-195,5° wurde analysiert.

4,173 mg Substanz: 10,33 mg CO<sub>2</sub> ; 2,05 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                 |          |       |           |          |
|-------------------------------------------------|----------|-------|-----------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub> | (463,47) | Ber.: | C 67,38 % | H 5,48 % |
|                                                 |          | Gef.: | C 67,55 % | H 5,50 % |

3-Carbobenzoxyamino-7-methoxy-4'-dimethylamino-flavanon (Xc)

9,45 g (0,03 Mol) IX, 5 g (0,033 Mol) p-Dimethylamino-benzaldehyd, 30 Tropfen Piperidin und 10 Tropfen Diäthylamin<sup>+)</sup> wurden in 75 ml Methanol erhitzt. Nach 45 Min. fielen aus der roten Lösung 7 g gelbe, feine Kristalle aus. Das Filtrat wurde mit weiteren 20 Tropfen Piperidin versetzt und noch 3 Stdn. erhitzt. Nach viertägigem Stehen fielen noch 1 g (insges. 8 g = 60 % d.Th.) Xc vom Fp. 193-195° aus. Xc löste sich in Chloroform, Benzol, Xylol, Eisessig und war unlöslich in Cyclohexan, Benzin, Diisopropyläther und Natronlauge. Die Lösung in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> war gelb; eine methanolische Lösung verfärbte sich mit einprozent. methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung nicht. Eine Analysenprobe blieb auch nach fünfmaligem Kristallisieren aus Glykolmonomethyläther noch gelb. Sie wurde 6 Stdn. bei 80° getrocknet und lieferte einen farblosen Glührückstand.

+) (Derselbe Ansatz ohne Zusatz von Diäthylamin lieferte nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt Ausgangsprodukt).

4,370 mg Substanz: 10,99 mg CO<sub>2</sub> ; 2,29 mg H<sub>2</sub>O.  
(farbloser Glührückstand 0,077 mg)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (446,51) Ber.: C 69,93 % H 5,87 %  
Gef.: C 69,87 % H 5,97 %

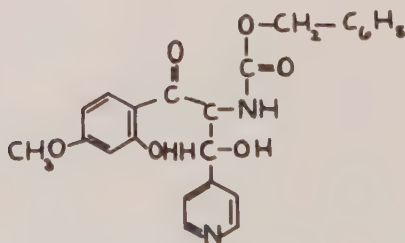
Kondensation von Pyridin-aldehyd-(4) mit IX

1,58 g (5 mMol) IX, 0,54 g (5 mMol) Pyridin-aldehyd-(4) und 5 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. in 10 ml Methanol gekocht. Nach einem Tag Stehen hatte sich die hellgelbe Lösung rot gefärbt. Erst nach dem Stehen im Kühlschrank fielen 0,6 g bei 156-160° schmelzender, farbloser Kristalle. Eine zweimal aus n-Propanol umkristallisierte Analysenprobe vom Fp. 165-167° gab positive FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

4,234 mg Substanz: 10,15 mg CO<sub>2</sub> ; 2,09 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (422,45) Ber.: C 65,39 % H 5,25 %  
Gef.: C 65,42 % H 5,52 %

Vermutlich handelt es sich bei dem Kondensationsprodukt um 2-Hydroxy-4-methoxy-α-carbobenzoxymino-β-hydroxy-β-pyridyl-(4')-propiophenon.



3-Carbobenzoxoyamino-7,3'-dimethoxy-4'-benzyloxy-flavanon (Xg)

1,6 g (5 mMol) IX wurden mit 1,2 g (5 mMol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzaldehyd und 5 Tropfen Piperidin in 30 ml Methanol 1/2 Stde. erhitzt, wobei schon in der Siedehitze etwas auszufallen begann. Nach dem Erkalten wurden 1,7 g (63,5 % d.Th.) Xg vom Fp. 198-202° abgenutscht. Die rote, harzige Mutterlauge wurde verworfen. Eine aus Benzol kristallisierte Analysenprobe schmolz bei 199,5-201°.

4,314 mg Substanz: 11,26 mg CO<sub>2</sub> ; 2,15 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |       |           |          |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> (539,54) | Ber.: | C 71,23 % | H 5,42 % |
|                                                          | Gef.: | C 71,23 % | H 5,58 % |

3-Methoxy-4-benzyloxy-benzaldehyd

6 g (0,04 Mol) Vanillin und 8,4 g (0,06 Mol) trockenes Kaliumkarbonat wurden in 150 ml Aceton zum Sieden erhitzt. Darauf wurden 6,8 g (0,04 Mol) Benzylbromid zugetropft und 15 Stdn. unter Rühren erhitzt. Es wurde abfiltriert und in 0,7 l Wasser gegossen. Das flüssige Reaktionsprodukt erstarrte nach dem Anreiben mit dem Glasstab. 8,5 g (88 % d.Th.) vom Fp. 61-62° wurden abgenutscht. Aus Spiritus kristallisierten schöne, rechteckige, bei 62-63° schmelzende Täfelchen (Literaturangabe: Fp. 64-65°<sup>35</sup>).

3-Carbobenzoxoyamino-7-methoxy-4'-benzyloxy-flavanon (Xh)

3,15 g (0,01 Mol) IX wurden mit 2,12 g (0,01 Mol) p-Benzyloxy-benzaldehyd und 10 Tropfen Piperidin in 50 ml Methanol 3/4 Stdn. gekocht, wobei in der Siedehitze 3,4 g (66,5 % d.Th.) vom Fp. 188-191° ausfielen. Eine aus Isopropanol umkristallisierte Probe schmolz bei 188,5-191°. Bei weiterem Erhitzen des Filtrates konnte die Ausbeute noch etwas vergrößert werden.

4,173 mg Substanz: 11,11 mg CO<sub>2</sub> ; 1,98 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |       |           |          |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub> (509,56) | Ber.: | C 73,06 % | H 5,34 % |
|                                                          | Gef.: | C 72,66 % | H 5,31 % |

Versuche zur Darstellung von 3-Carbobenzoxyamino-7,3'-dimethoxy-4'-hydroxy-flavanon

- a) 3,15 g (0,01 Mol) IX, 1,52 g (0,01 Mol) Vanillin und 5 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. in 25 ml Methanol gekocht. Am nächsten Tag wurden 3 g, die nach Fp. und Misch-Fp. mit dem Ausgangsmaterial IX identisch waren, wiedergewonnen.

Ein Ansatz mit Diäthylamin an Stelle von Piperidin ergab ebenfalls Ausgangsmaterial zurück; desgleichen ein Ansatz mit Piperidin + 1 Tropfen 2 n NaOH.

- b) 15 Tropfen Piperidin wurden mit 15 Tropfen Essigsäureanhydrid versetzt. Dann wurde in 25 ml Methanol nach Zugabe von 0,8 g (2,5 mMol) IX und 0,4 g (2,5 mMol) Vanillin 4 Stdn. erhitzt. Nach eintägigem Stehen kristallisierte das Ausgangsmaterial aus.

3-Carbobenzoxyamino-7-benzyloxy-4'-methoxy-flavanon (XIVa)

1 g (2,5 mMol) XIII, 0,34 g (2,5 mMol) Anisaldehyd und 5 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. in 25 ml Methanol gekocht. Sofort begann die Kristallisation. Nach dem Erkalten wurde 1 g (80 % d.Th.) abgenutscht. Das aus Spiritus umgelöste XIVa schmolz bei 156-158°.

4,128 mg Substanz: 11,15 mg CO<sub>2</sub> ; 2,03 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |       |           |          |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub> (509,53) | Ber.: | C 73,08 % | H 5,34 % |
|                                                          | Gef.: | C 73,71 % | H 5,50 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-benzyloxy-3',4'-dimethoxy-  
flavanon (XIVb)

3,91 g (0,01 Mol) XIII, 1,66 g (0,01 Mol) Veratrum-aldehyd und 6 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. in 75 ml Methanol gekocht. Aus der gelben Lösung fielen 4,3 g (79,7 % d.Th.), die aus Methanol und anschließend aus Benzol kristallisiert bei 190-191° schmolzen. Eine Einengung des Filtrates erbrachte keine Ausbeuteverbesserung.

4,467 mg Substanz: 11,69 mg CO<sub>2</sub> ; 2,20 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                         |                 |          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> (539,5) | Ber.: C 71,23 % | H 5,42 % |
|                                                         | Gef.: C 71,42 % | H 5,51 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-benzyloxy-4'-dimethylamino-  
flavanon (XIVc)

11,8 g (0,03 Mol) XIII, 4,9 g (0,033 Mol) p-Dimethylaminobenzaldehyd und 30 Tropfen Piperidin wurden 1 1/2 Stdn. in 150 ml Methanol gekocht. Aus der hellbraunen Lösung kristallisierten nach kurzer Zeit 9,5 g aus, nach zwei Tagen noch 1 g (insges. 67,5 % d.Th.). Das hellgelbe, unscharf von 130-150° schmelzende Reaktionsprodukt wurde in Chloroform gelöst und über bas.Aluminiumoxid (Woelm) chromatographiert. Nach anschließender, dreimaliger Kristallisation aus Spiritus schmolz das farblose XIVc bei 166-168°.

4,198 mg Substanz: 11,15 mg CO<sub>2</sub> ; 2,23 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (522,57) | Ber.: C 73,54 % | H 5,78 % |
|                                                                        | Gef.: C 72,48 % | H 5,94 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-benzyloxy-2-(4-pyridyl)-  
chromanon-(4) (XIVd)

2 g (5 mMol) XIII, 0,6 g (5,5 mMol) Pyridin-aldehyd-(4) und 5 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. lang in 20 ml Methanol gekocht. Nach einigen Stunden waren aus der hellgelben Lösung 1,2 g (50 % d.Th.) eines unscharf bei 134-151° schmelzenden, grobkörnigen Produktes ausgefallen. Eine zweimal aus Spiritus umkristallisierte und 4 Stdn. unter 18 Torr über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknete Probe von XIVd hatte Fp. 138-139°.

4,282 mg Substanz: 11,50 mg CO<sub>2</sub> ; 2,19 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                       |                 |          |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (480,5) | Ber.: C 72,49 % | H 5,04 % |
|                                                                       | Gef.: C 73,29 % | H 5,72 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7,4'-dibenzyloxy-3'-methoxy-  
flavanon (XIVg)

11,8 g (0,03 Mol) XIII, 8 g (0,033 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-benzaldehyd und 30 Tropfen Piperidin wurden in 165 ml Methanol 1 1/2 Stdn. erhitzt. Das nach kurzem Stehen ausgefallene Produkt wurde aus der zwanzigfachen Menge Spiritus kristallisiert. Zur Entfernung des Lösungsmittels mußte 4 Stdn. bei 140° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet werden. Es wurden 15 g (79 % d.Th.) XIVg vom Fp. 149,5-152° nach Sintern ab 148° erhalten.

4,473 mg Substanz: 12,16 mg CO<sub>2</sub> ; 2,25 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>38</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>7</sub> (615,64) | Ber.: C 74,13 % | H 5,4 %  |
|                                                          | Gef.: C 74,19 % | H 5,63 % |

3-Carbobenzoxamino-7,4'-dibenzyl-oxy-flavanon (XIVh)

11,8 g (0,03 Mol) XIII, 7 g (0,033 Mol) p-Benzyl-oxy-benzaldehyd und 30 Tropfen Piperidin wurden in 170 ml Methanol 1 Stde. lang gekocht und nach dem Erkalten 14 g abgenutscht. Nach 24 Stdn. wurde noch 1 g erhalten (85 % d.Th.). Aus Spiritus schied sich XIVh in grobflockigen Kristallen vom Fp. 158-160° ab, welche für die Analyse 5 Stdn. bei 100° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurden.

4,063 mg Substanz: 11,28 mg CO<sub>2</sub> ; 1,98 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                         |                 |          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>37</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>6</sub> (585,6) | Ber.: C 75,88 % | H 5,34 % |
|                                                         | Gef.: C 75,76 % | H 5,45 % |

X:a, b, g und h sowie XIV:a, b, g und h gaben mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine gelbe Lösung.

Versuche zur Darstellung von 3-Carbobenzoxamino-7-benzyl-oxy-3'-methoxy-4'-hydroxy-flavanon

3 g (7,7 mMol) XIII, 1,3 g (8,5 mMol) Vanillin und 10 Tropfen Piperidin wurden 1 Stde. in 70 ml Methanol gekocht. Aus der roten Lösung fielen über Nacht 1,8 g farblose, unscharf von 90-150° schmelzende Kristalle. Beim Umlösen aus Isopropanol schieden sich zwei deutlich erkennbare Kristallarten ab. Die mit der Pinzette ausgelesenen, kompakten Kristalle vom Fp. 128-132° zeigten stark positive FeCl<sub>3</sub>-Reaktion, die ausgesuchten, flockigen Kristalle vom Fp. 156-159° zeigten nur ganz schwach positive FeCl<sub>3</sub>-Reaktion. Die Produkte wurden nicht weiter untersucht, weil die Verbindung XVIIe auf anderem Wege hergestellt werden konnte.

Ein Ansatz mit Diäthylamin an Stelle von Piperidin erbrachte Ausgangsmaterial.

NaBH<sub>4</sub>-Reduktion zu 7-Methoxy- und 7-Benzoyloxy-3-carbo-benzoxyamino-flavanolen-(4).

3-Carbobenzoxyamino-7,4'-dimethoxy-flavanol-(4) (XIa)

0,87 g (2 mMol) Xa wurden in 100 ml Methanol-Spiritus-Gemisch (1:1) bis zum Sieden erhitzt. Zur Suspension gab man dann in vier Portionen 0,074 g (2 mMol) NaBH<sub>4</sub>. Unter Gelbfärbung ging alles nach 10 Min. in Lösung. Nach weiteren 5 Min. wurde der Ansatz in 250 ml Wasser gegossen. Es wurden 0,7 g abgenutscht, die sich rasch gelb färbten. Umlösen aus 50 ml Benzol ergab 0,5 g (57 % d.Th.) XIa in sternchenförmigen, farblosen Kristallen vom Fp. 178-179°.

4,262 mg Substanz: 10,85 mg CO<sub>2</sub> ; 2,23 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                 |          |       |           |          |
|-------------------------------------------------|----------|-------|-----------|----------|
| C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub> | (435,49) | Ber.: | C 68,94 % | H 5,78 % |
|                                                 |          | Gef.: | C 69,47 % | H 5,85 % |

3-Carbobenzoxyamino-7,3',4'-trimethoxy-flavanol-(4) (XIb)

2,6 g (5,6 mMol) Xb wurden in 500 ml Tetrahydrofuran kalt gelöst und eine Lösung von 0,22 g NaBH<sub>4</sub> in 2 ml Wasser hinzugefügt. Der Ansatz färbte sich bald gelb. An den beiden folgenden Tagen wurden noch je 0,1 g (insges. 9 mMol) NaBH<sub>4</sub> gelöst in je 1 ml Wasser, zugesetzt. Nach 5 Tagen wurde die farblose Lösung filtriert und in Wasser gegossen. 1,6 g (61 % d.Th.) eines farblosen Produktes wurden abgenutscht. Das aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisierte Produkt enthielt Lösungsmittel eingeschlossen, weshalb noch zweimal aus Methanol umgelöst wurde, wobei büschelförmige Kristalle anfielen, welche erst nach 5 Stdn. bei 100° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> alles eingeschlossene Methanol verloren hatten und das analysenreine XIb vom Fp. 160-161° lieferten.

4,073 mg Substanz: 9,96 mg CO<sub>2</sub> ; 2,13 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                               |          |       |           |          |
|---------------------------------------------------------------|----------|-------|-----------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> | (465,48) | Ber.: | C 67,08 % | H 5,85 % |
|                                                               |          | Gef.: | C 66,73 % | H 5,85 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-methoxy-4'-dimethylamino-flavanol-(4) (XIc)

1,35 g (3 mMol) Xc wurden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und eine Lösung von 0,185 g NaBH<sub>4</sub> in 2,5 ml Wasser hinzugefügt. Die gelbe Lösung blieb 4 Tage stehen, wobei noch täglich 0,1 g (insges. 13 mMol) NaBH<sub>4</sub> in je 1 ml Wasser hinzugegeben wurden. Danach wurde filtriert und in 750 ml Wasser gegossen. Es fielen 1,1 g bräunliches Reduktionsprodukt. Es kristallisierte aus Spiritus in farblosen, rechteckigen Kristallen vom Fp. 176-177°, welche 0,6 g (44 % d.Th.) wogen. Sie lösten sich in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit gelber Farbe und wurden 4 Stdn. bei 90° im Trockenschrank getrocknet.

4,089 mg Substanz: 10,42 mg CO<sub>2</sub> ; 2,25 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                               |         |       |           |          |
|---------------------------------------------------------------|---------|-------|-----------|----------|
| C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | (448,5) | Ber.: | C 69,62 % | H 6,29 % |
|                                                               |         | Gef.: | C 69,54 % | H 6,16 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-methoxy-4'-benzyloxy-flavanol-(4) (XIh)

1,53 g (3 mMol) Xh wurden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und eine Lösung von 0,18 g NaBH<sub>4</sub> in 2 ml Wasser hinzugegeben. Die Lösung wurde sofort gelb. 4 Tage lang wurden täglich je 0,1 g (insges. 15 mMol) NaBH<sub>4</sub> in 1 ml Wasser gelöst hinzugegeben. Schließlich wurde filtriert und in 750 ml Wasser gegossen. So wurden 1,4 g (91 % d.Th.) hellbraunes, bei 161-162° schmelzendes Reduktionsprodukt

erhalten, Für die Analyse wurden 0,3 g in 10 ml Chloroform gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. An der Säule blieb eine grüngefärbte Zone haften. Das aus Benzol umgelöste, bei 80° getrocknete XIh schmolz bei 165-167°.

Eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  im Methanol-Spiritus-Gemisch erbrachte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol eine Ausbeute von 40 % d.Th. bei einem Fp. 165-167°.

4,296 mg Substanz: 11,47 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,21 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                  |                 |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (511,57) | Ber.: C 72,78 % | H 5,71 % |
|                                                  | Gef.: C 72,86 % | H 5,76 % |

3-Carbobenzoxymino-7,3'-dimethoxy-4'-benzyloxy-flavanol-(4) (XIg)

5,4 g (0,01 Mol) Xg wurden in 400 ml Methanol-Äthanol-Gemisch (1:1) bis zum Sieden erhitzt. Dazu gab man 0,37 g (0,01 Mol)  $\text{NaBH}_4$ . Nach 20 Min. wurde in 500 ml Wasser gegossen und 5 g hellgelbes, bei 163-168° schmelzendes Produkt abgenutscht. Das aus Toluol umgelöste XIg wog 3,5 g (65 % d.Th.); die nadelförmigen Kristalle schmolzen bei 175-176°.

4,286 mg Substanz: 11,24 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,17 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                  |                 |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (541,55) | Ber.: C 70,97 % | H 5,77 % |
|                                                  | Gef.: C 71,57 % | H 5,67 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-benzyloxy-4'-methoxy-flavanol-(4) (XVa)

2,1 g (4,1 mMol) XIVa wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g  $\text{NaBH}_4$  in 1,5 ml Wasser versetzt. Am nächsten und übernächsten Tag wurden noch je 0,1 g (insges. 11 mMol)  $\text{NaBH}_4$ , gelöst in je 1 ml Wasser, zugegeben und unter gelegentlichem Umschütteln blieb der Ansatz 14 Tage lang stehen. Die hellgelbe Lösung wurde filtriert und in 250 ml Wasser gegossen. Am anderen Tage wurden 1,9 g farbloses Reduktionsprodukt abgenutscht. Bei der Kristallisation aus Spiritus erhielt man 1,3 g (62 % d.Th.) XVa in nadelförmigen Kristallen vom Fp.  $165-167^\circ$ , deren Gemisch mit Ausgangsmaterial bei  $144-150^\circ$  schmolz.

4,255 mg Substanz: 11,34 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,19 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                  |                 |          |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (511,54) | Ber.: C 72,78 % | H 5,71 % |
|                                                  | Gef.: C 72,73 % | H 5,76 % |

3-Carbobenzoxoyamino-7-benzyloxy-3',4'-dimethoxy-flavanol-(4) (XVb)

2,7 g (5 mMol) XIVb wurden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Der Ansatz blieb 5 Tage stehen, wobei jeden Tag 0,05 g (insges. 11 mMol)  $\text{NaBH}_4$ , gelöst in je 1 ml Wasser, hinzugegeben wurden. In 0,7 l gegossen, bildete sich eine Emulsion, die sich erst nach einigen Tagen trennte. Die untere, etwas gelbe Phase, wurde mit weiteren 0,5 l Wasser versetzt und nach kräftigem Schütteln und Reiben mit dem Glasstab resultierten 2,5 g eines hellbraunen, körnigen Pulvers, welches bei  $55-71^\circ$  schmolz, und welches in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sich löste, außer in Cyclohexan und Benzin. Aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisierten 2 g (70 % d.Th.) feinkörniger Kristalle vom Fp.  $115^\circ$ , welche vor der Analyse 5 Stdn. bei  $100^\circ$  unter 18 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  belassen wurden.

2,943 mg Substanz: 7,625 mg CO<sub>2</sub> ; 1,453 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |                 |          |
|----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>7</sub> (541,57) | Ber.: C 70,96 % | H 5,77 % |
|                                                          | Gef.: C 70,70 % | H 5,52 % |

3-Carbobenzoxamino-7-benzyloxy-4'-dimethylamino-flavanol-(4) (XVc)

1,5 g (2,8 mMol) XIVc wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,11 g NaBH<sub>4</sub> in 1 ml Wasser versetzt. Die hellgelbe Lösung wurde noch an den drei aufeinanderfolgenden Tagen mit je 0,05 g NaBH<sub>4</sub> in je 0,5 ml Wasser versetzt. Zur filtrierten Lösung gab man 0,35 l Wasser, wobei 1,2 g gelbes Produkt ausfielen. Aus wenig Benzol kristallisierten 0,9 g (60 % d.Th.), die farblos waren und bei 146-157° schmolzen. Die Analysenprobe wurde noch zweimal aus Benzol umgelöst; sie schmolz bei 160-163° nach Sintern ab 156° und im Gemisch mit Ausgangsmaterial von 145-152°.

4,09 mg Substanz: 10,93 mg CO<sub>2</sub> ; 2,28 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                        |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (524,59) | Ber.: C 73,26 % | H 6,15 % |
|                                                                        | Gef.: C 72,93 % | H 6,24 % |

3-Carbobenzoxamino-7-benzyloxy-2-(4-pyridyl)-chromanol-(4) (XVd)

1,5 g (3,1 mMol) XIVd wurden in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,1 g NaBH<sub>4</sub> in 1 ml Wasser versetzt. An den beiden nächsten Tagen wurden noch jeweils 0,05 g (insgesamt 6 mMol) NaBH<sub>4</sub> in je 1 ml Wasser gelöst, hinzugegeben. Die zunächst gelbverfärbte Lösung wurde klar und farblos. Sie wurde filtriert und mit 200 ml Wasser versetzt. Nach 1 Tag wurden 1,4 g (93 % d.Th.) farbloses, bei

110-116° schmelzendes Reduktionsprodukt abgenutscht. Aus Cyclohexan (1 g/300 ml) kristallisierte XVd in seidigen Nadeln vom Fp. 120-121°, welche 4 Stdn. bei 90° getrocknet wurden.

2,415 mg Substanz: 6,615 mg CO<sub>2</sub> ; 1,264 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                                       |       |           |          |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (482,5) | Ber.: | C 72,18 % | H 5,43 % |
|                                                                       | Gef.: | C 74,75 % | H 5,85 % |

3-Carbobenzoxymino-7,4'-dibenzylloxy-3'-methoxy-flavanol-(4) (XVg)

2 g (3,25 mMol) XIVg wurden in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst und eine Lösung von 0,2 g NaBH<sub>4</sub> in 1 ml Wasser hinzugefügt. Nach 3 Tagen wurde der Ansatz, der sich gelb gefärbt hatte, noch mit 0,1 g (insges. 7,9 mMol) NaBH<sub>4</sub>, gelöst in 1 ml Wasser, versetzt. Nach weiteren 2 Tagen wurden 1,8 g hellgelbes Reduktionsprodukt abgenutscht. Aus Benzol kristallisierten 1,4 g (70 % d.Th.) farbloses XVg vom Fp. 141-143°.

4,494 mg Substanz: 12,13 mg CO<sub>2</sub> ; 2,19 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |       |           |          |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>38</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>7</sub> (617,66) | Ber.: | C 73,88 % | H 5,71 % |
|                                                          | Gef.: | C 74,49 % | H 5,51 % |

3-Carbobenzoxy-7,4'-dibenzylloxy-flavanol-(4) (XVh)

2,9 g (5 mMol) XIVh wurden in 75 ml Methanol-Äthanol-Gemisch (2:1) unter Rühren gekocht. In 4 Portionen gab man 0,2 g (3,8 mMol) NaBH<sub>4</sub> zur Suspension. 25 Min. später war alles gelöst. Aus der gelben Lösung fiel ein weißes Produkt. Der Ansatz wurde mit 20 ml Wasser verdünnt, umgeschüttelt und nach 2 Stdn. 2,7 g Rohprodukt abgenutscht. Aus Cyclohexan kristallisierten 2,3 g (79 % d.Th.), die

bei 140-142° schmolzen. Eine noch aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisierte Analysenprobe von XVh vom Fp. 141-142° wurde 4 Stdn. bei 100° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

4,155 mg Substanz: 11,47 mg CO<sub>2</sub> ; 2,03 mg H<sub>2</sub>O.

|                                                          |       |           |          |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|
| C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>6</sub> (587,61) | Ber.: | C 75,62 % | H 5,66 % |
|                                                          | Gef.: | C 75,33 % | H 5,47 % |

XI:a,b,g und h sowie XV:a,b,g und h gaben mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rote Lösung.

#### Darstellung von 7-Methoxy- und 7-Hydroxy-3-amino-flavanolen-(4) und ihren Hydrochloriden

##### 3-Amino-7,4'-dimethoxy-flavanol-(4) (XIIa)

1,0 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> wurde in 50 ml Isopropanol vorhydriert. Dazu gab man 1,5 g (3,5 mMol) XIa in weiteren 25 ml Isopropanol und hydrierte in 15 Stdn. fertig. Beim Eindampfen der filtrierten Lösung i.Vak. blieb ein Rückstand, der sich gut aus Benzin, Ligroin und Cyclohexan umkristallisierten ließ. Bei der Kristallisation aus 150 ml Ligroin wurden 0,7 g (67 % d.Th.) erhalten, die ab etwa 35° sinterten und bald darauf unter Bläschenbildung schmolzen. Dieses Verhalten änderte sich auch nicht nach dem Aufbewahren über Paraffin oder über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> oder bei höheren Temperaturen.

Darstellung des Hydrochlorids XIIa·HCl :

0,5 g (1,6 mMol) XIIa wurden in 5 ml Aceton gelöst und mit 200 ml Äther sowie 2,9 ml (1,6 mMol) ätherischer Chlorwasserstoffs-lösung (2 %) versetzt. Die kristalline Fällung wog 0,5 g (93 % d.Th.) und schmolz nach Gelbfärbung ab 161° bei 170-172° unter Zersetzung. Die Analysenprobe trocknete 3 Stdn. bei 60° unter 18 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sowie 2 Tage bei 20° unter 3 Torr.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> (337,5) 18 mg Subst.: 5,2 ml n/100 Perchlorsäure

Ber.: N 4,15 % Gef.: N 4,07 %

3-Acetamino-7,4'-dimethoxy-flavanol-(4)

0,5 g (1,4 mMol) XIIa·HCl wurden in 10 ml Wasser gelöst und im Eisbad mit 1 ml Essigsäureanhydrid unter Rühren versetzt. Spatelspitzenweise, jeweils etwa 50 mg, gab man im Abstand von etwa 5 Min. Kalium- oder Natrium-hydrogencarbonat zu im Verlauf von etwa 1 Stde. bis das Acetylierungsprodukt auszufallen begann. Es wurden 0,35 g (73 % d.Th.) vom Fp. 181-185° erhalten. Die aus Benzol kristallisierte Analysenprobe schmolz bei 197-198°.

2,89 mg Substanz: 7,039 mg CO<sub>2</sub> ; 1,647 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (343,35) Ber.: C 66,46 % H 6,16 %

Gef.: C 66,47 % H 6,38 %

3-Amino-7,3',4'-trimethoxy-flavanol-(4) (XIIb)

a) Hydrierung von XIb:

1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurde in 35 ml Methanol vorhydriert. Dann gab man 2,3 g (5 mMol) XIb in 25 ml Methanol hinzu und hydrierte in 4 Stdn. fertig. Beim Filtrieren wurde die farblose Lösung an der Luft rasch gelbgrün. Der Eindampfrückstand wog 1,6 g (97 % d.Th.) und schmolz bei  $141-144^\circ$ . Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol sinterte XIIb ab  $143^\circ$  und schmolz bei  $145-147^\circ$ .

4,248 mg Substanz: 10,09 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,44 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (331,35) Ber.: C 65,24 % H 6,39 %

Gef.: C 64,82 % H 6,43 %

b) Methylierung von XVIe:

0,1 g (0,3 mMol) XVIe wurden in 15 ml abs. Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lösung im Überschuß versetzt. Die gelbe Lösung blieb 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, dann wurde i.Vak. das Lösungsmittel abgezogen. Der gelbe Rückstand kristallisierte aus wenig Toluol; die Kristalle schmolzen bei  $143-146^\circ$  und im Gemisch mit XIIb bei  $143-147^\circ$ . Bei der Dünnschichtchromatographie mit dem Fließmittel: Methanol-Chloroform-Ameisensäure (45:30:7), wurde mit 1 prozentiger Ninhydrinlösung besprüht und  $1/4$  Stde. bei  $80^\circ$  entwickelt, wobei die unter a) und b) erhaltenen Reaktionsprodukte identisch waren.

Hydrochlorid XIIb·HCl :

2 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  und 5,5 g (11,8 mMol) XIb wurden in 200 ml Methanol fertig hydriert. Zu dem, bis auf ca. 100 ml eingeengten Filtrat wurden 21,5 ml (11,8 mMol) äther.

Chlorwasserstofflösung (2 %) und 400 ml Äther gegeben. Nach 3 Stdn. konnten 3,2 g (76 % d.Th.) des farblosen, kristallinen XIIb·HCl abgenutzt werden mit dem Fp. 202-203° (Zers.), welches zur Analyse 3 Tage bei 18°/3 Torr über Phosphorpentoxyd aufbewahrt wurde.

17,1 mg Substanz: 4,68 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{18}H_{22}ClNO_5$  (367,5) Ber.: N 3,81 % Gef.: N 3,83 %

### 3-Amino-7,3'-dimethoxy-4'-hydroxy-flavanol-(4) (XIIe)

1 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurde in 35 ml Methanol vorhydriert und 2,7 g (5 mmol) XIg in 25 ml Methanol eingeschlämmt. Nach 1 1/2 Stdn. war die Hydrierung beendet. Bei 25° wurde i.Vak. eingengt, wobei der Rückstand gelb und zum größten Teil harzig wurde. Daher wurde der Ansatz sofort in 40 ml Benzol gelöst. Nach 3 Tagen kristallisierte eine Analysenmenge aus, die ab 158° sinterte und bei 159-160,5° schmolz, und die 12 Stdn. bei 80° getrocknet wurde.

4,342 mg Substanz: 10,35 mg  $CO_2$  ; 2,40 mg  $H_2O$ .

$C_{17}H_{19}NO_5$  (317,33) Ber.: C 64,34 % H 6,04 %  
Gef.: C 65,05 % H 6,19 %

### Hydrochlorid (XIIe·HCl):

2 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  und 8,1 g (0,015 Mol) XIg wurden in 200 ml Methanol wie oben 4 Stdn. hydriert. Das Filtrat wurde i.Vak. auf 70 ml eingengt, dann tropfte man 2,8 ml (0,015 Mol) äther. Chlorwasserstoffsäure (20 %) zu und verdünnte mit 800 ml Äther. Es fielen 4,2 g (79,5 % d.Th.) feinkristallines, farbloses Hydrochlorid vom Fp. 209-210° (Zers.) unter Braunfärbung ab 205°.

19,1 mg Substanz: 5,3 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{17}H_{20}ClNO_5$  (353,79) Ber.: N 3,95 % Gef.: N 3,89 %

3-Amino-7-methoxy-4'-hydroxy-flavanol-(4) (XIIf)

Es wurde 1 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  in 25 ml Methanol vorhydriert. Dazu gab man 1 g (2 mMol) XIh in weiteren 25 ml Methanol. Nach 3 Stdn. war die Hydrierung beendet und es wurde unter Stickstoff rasch filtriert und das Filtrat eingedampft i.Vak. bei etwa  $30^\circ$ . Der farblose Rückstand wurde für die Analyse 6 Stdn. unter 18 Torr bei  $60^\circ$  über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Analysenprobe sinterte ab etwa  $95^\circ$  und schmolz unter Zersetzung bei  $166-170^\circ$ . Das sehr empfindliche XIIf färbte sich an der Luft rasch rot und verharzte. Es löste sich in Alkoholen leicht, in Benzol unter Rotbraunfärbung, und war unlöslich in Cyclohexan.

4,351 mg Substanz: 10,63 mg  $CO_2$  ; 2,54 mg  $H_2O$ .

|                            |                 |          |
|----------------------------|-----------------|----------|
| $C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3) | Ber.: C 66,88 % | H 5,95 % |
|                            | Gef.: C 66,67 % | H 6,53 % |

Hydrochlorid (XIIf·HCl):

2 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  und 5,1 g (0,01 Mol) XIh wurden in 150 ml Aceton fertig hydriert. Unter Stickstoff wurde abgenutscht und das Filtrat i.Vak. eingengt. Zum eingeeengten Filtrat kamen zunächst 100 ml Äther, dann 18 ml (0,01 Mol) äther. Chlorwasserstofflösung (2 %), sowie weitere 700 ml Äther. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, dann wurde abdekantiert und der Zentrifugenbecher in einen Exsiccator über  $P_2O_5$  gebracht, worauf man evakuierte. Es hinterblieben 3,0 g (92,5 % d.Th.) farbloses Hydrochlorid, welches unter Zersetzung bei  $133-135^\circ$  schmolz. Eine Analysenprobe wurde 4 Stdn. bei  $60^\circ$  unter 18 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

15,1 mg Substanz: 4,78 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{16}H_{18}ClNO_4$  (323,76) Ber.: N 4,33 % Gef.: N 4,43 %

3-Amino-7-hydroxy-4'-methoxy-flavanol-(4) (XVIa)

1,0 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurde in 40 ml Methanol vorhydriert. Dann wurden 1,5 g (3 mMol) XVa in 50 ml Methanol hinzugegeben und 3 Stdn. hydriert. Unter Stickstoff wurde filtriert und bei  $30^\circ$  i.Vak. eingedampft. Der farblose, kristalline Rückstand wurde 5 Stdn. bei  $100^\circ$  unter 18 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet, wobei er sich gelb färbte. Die Analysenprobe sinterte ab  $100^\circ$  und schmolz unter Gelbfärbung bei  $118-120^\circ$ .

4,106 mg Substanz: 9,97 mg  $CO_2$  ; 2,38 mg  $H_2O$ .

$C_{16}H_{17}NO_4$  (287,3) Ber.: C 66,88 % H 5,96 %  
Gef.: C 66,26 % H 6,49 %

Hydrochlorid (XVIa·HCl):

2 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurden in 30 ml Aceton vorhydriert. Dazu gab man 5,1 g (0,01 Mol) XVa in 100 ml Aceton und hydrierte 4 Stdn. Das unter Stickstoff erhaltene Filtrat wurde mit 100 ml Äther, dann mit 18 ml (0,01 Mol) äther. Chlorwasserstofflösung (2 %) sowie mit weiteren 400 ml Äther versetzt. Nach etwa zwei Stunden wurde etwa 10 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Nach Dekantieren des Lösungsmittels kam der Zentrifugenbecher in einen Exsikkator über  $P_2O_5$ , der evakuiert wurde. Die Analysenprobe wurde mehrere Tage bei  $20^\circ$  über  $P_2O_5$  unter 3 Torr getrocknet. Das farblose, amorphe Hydrochlorid wog 2,7 g (83 % d.Th.) und schmolz unter Zersetzung bei  $134-136^\circ$ .

19,3 mg Substanz: 5,82 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{16}H_{18}ClNO_4$  (323,76) Ber.: N 4,33 % Gef.: N 4,22 %

3-Amino-7-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavanol-(4) (XVIb)

1 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurde in 50 ml Methanol vorhydriert, dann 1,35 g (2,5 mMol) XVb in 125 ml Methanol zugefügt und 3 Stdn. hydriert. Unter Stickstoff wurde filtriert und i.Vak. bei  $30^\circ$  eingedampft, wobei sich schon bald ein Niederschlag ausschied, der abgenutscht wurde. Der farblose Niederschlag trocknete 4 Stdn. bei  $60^\circ$  unter 18 Torr über  $P_2O_5$  und schmolz nach Braunfärbung ab  $155^\circ$  bei  $192-193^\circ$ ; er wog 0,5 g (63 % d.Th.).

2,792 mg Substanz: 6,518 mg  $CO_2$  ; 1,568 mg  $H_2O$ .

$C_{17}H_{19}NO_5$  (317,33) Ber.: C 64,34 % H 6,03 %  
Gef.: C 63,71 % H 6,29 %

Hydrochlorid (XVIb·HCl):

5 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurden in 200 ml Methanol vorhydriert, dann 7,5 g (0,014 Mol) XVb in 150 ml Aceton hinzugegeben und 8 Stdn. hydriert. Unter Stickstoff wurde filtriert. Zum Filtrat kamen 25 ml (0,014 Mol) äther. Chlörwasserstofflösung (2 %) sowie 15 ml Äther. Nach 24 Stdn. konnten 4,3 g (87 % d.Th.) Hydrochlorid abgenutscht werden, das sich schnell rosa färbte. Nach vierstündigem Trocknen bei  $80^\circ$  unter 18 Torr über Phosphorpentoxyd schmolz die Analysenprobe bei  $179-181^\circ$  (Zers.).

17,2 mg Substanz: 4,89 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{17}H_{20}ClNO_5$  (353,79) Ber.: N 3,96 % Gef.: N 3,98 %

3-Amino-7-hydroxy-4'-dimethylamino-flavanol-(4) (XVIc)

0,5 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurden in 25 ml Methanol vorhydriert. Dazu gab man 0,78 g (1,5 mmol) XVe in 25 ml Methanol. Die Hydrierung war in 2 Stunden beendet. Unter Stickstoff wurde filtriert und eingedampft. Der hellbraune Rückstand wurde 4 Stdn. unter 18 Torr bei  $80^\circ$  über Phosphorpentoxid getrocknet; er sinterte ab  $128^\circ$  und schmolz bei  $135\text{--}138^\circ$  unter Zersetzung. Die Substanz löste sich gut in Alkoholen und war unlöslich in Kohlenwasserstoffen.

4,021 mg Substanz: 9,83 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,58 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                                           |                 |          |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300,36) | Ber.: C 67,98 % | H 6,71 % |
|                                                           | Gef.: C 66,71 % | H 7,18 % |

Ein in üblicher Weise hergestelltes N-acetyliertes Produkt gab keine Ninhydrinreaktion und schmolz unter Zersetzung um  $70\text{--}86^\circ$ , aber ließ sich auch nicht umkristallisieren.

Dihydrochlorid (XVIc·2HCl):

1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ , 1,5 g (2,3 mmol) XVe und 75 ml Aceton wurden 15 Stdn. hydriert. Das unter Stickstoff erhaltene Filtrat wurde mit 10 ml (5,6 mmol) äther. Chlorwasserstofflösung (2 %) sowie 600 ml Äther versetzt. Nach dem Zentrifugieren, Dekantieren sowie Trocknen des Zentrifugenbechers im Exsikkator wog der farblose, amorphe Niederschlag 1,0 g (96 % d.Th.) und schmolz bei  $133\text{--}134^\circ$  (Zers.) unter Sintern ab  $129^\circ$ . Eine Analysenprobe wurde 4 Stdn. bei  $60^\circ$  unter 18 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet, wobei sie sich hellblau färbte.

4,107 mg Substanz: 8,21 mg CO<sub>2</sub> ; 2,60 mg H<sub>2</sub>O.

20,0 mg Substanz: 10,7 ml n/100 Perchlorsäure.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (373,27) Ber.: C 54,69 % H 5,94 % N 7,51 %

Gef.: C 54,55 % H 7,08 % N 7,50 %

3-Amino-7-hydroxy-2-(4-pyridyl)-chromanol-(4) (XVI d)

1 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> wurde in 40 ml Methanol vorhydriert. Dann wurden 0,8 g (1,65 mMol) XVd in 40 ml Methanol hinzugegeben und 1 Stde. hydriert. Unter Stickstoff wurde filtriert und eingedampft i. Vak. bei 30°. Es hinterblieb ein farbloser, sehr hygroskopischer, in Aceton schwer löslicher Rückstand. Nach dem Trocknen während 5 Stdn. bei 60° unter 18 Torr über Phosphorpentoxyd schmolz die Substanz bei 212-215° unter Braunfärbung und Zersetzung ab 155°.

4,254 mg Substanz: 8,89 mg CO<sub>2</sub> ; 2,49 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (258,27) Ber.: C 65,10 % H 5,46 %

Gef.: C 57,03 % H 6,55 %

3-Amino-7,4'-dihydroxy-3'-methoxy-flavanol-(4) (XVI e)

0,5 g Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> wurde in 25 ml Methanol vorhydriert. Dazu gab man 0,5 g (0,8 mMol) XVg in 25 ml Methanol und hydrierte 2 1/2 Stdn. Unter Stickstoff wurde filtriert und i. Vak. bei 30° eingedampft. Der schwachgelbliche Rückstand wurde 4 Stdn. bei 60° unter 18 Torr über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Substanz sinterte beim Erhitzen ab 90° unter Bläschenbildung und schmolz unter Zersetzung bei 125-140°.

3,996 mg Substanz: 8,88 mg CO<sub>2</sub> ; 2,16 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> + 1 Mol CH<sub>3</sub>OH Ber.: C 60,88 % H 6,31 %

(335,34) .. Gef.: C 60,64 % H 6,05 %

Hydrochlorid (XVIIe·HCl):

3 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  und 6,17 g (0,01 Mol) XVg wurden in 150 ml Aceton in 7 Stdn. hydriert. Zum unter Stickstoff erhaltenen Filtrat gab man 18,2 ml (0,01 Mol) äther. Chlorwasserstofflösung (2 %) sowie 1,4 l Äther und ließ einige Stunden stehen. Nach dem Zentrifugieren, Dekantieren und Trocknen des Zentrifugenbechers im Vakuum-Exsikkator blieben 1,7 g (50 % d.Th.) Hydrochlorid, welches unter Zersetzung bei  $140-142^\circ$  schmolz. Eine Analysenprobe wurde 4 Stdn. bei  $80^\circ$  unter 18 Torr über Phosphorpentoxyd getrocknet und anschließend 48 Stdn. bei  $20^\circ$  unter 4 Torr über Paraffinschnitzeln aufbewahrt.

12,9 mg Substanz: 3,84 ml n/100 Perchlorsäure.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$  (339,76) Ber.: N 4,12 % Gef.: N 4,17 %

3-Amino-7,4'-dihydroxy-flavanol-(4) (XVII f)

1 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  wurde in 50 ml Methanol vorhydriert. Dazu gab man 1,45 g (2,5 mMol) XVh in 25 ml Methanol und hydrierte 4 Stunden. Unter Stickstoff wurde filtriert und das Filtrat i.Vak. bei  $30^\circ$  eingedampft. Der gelbliche Rückstand wurde 4 Stdn. bei  $60^\circ$  unter 18 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet, wobei er sich gelb färbte. Beim Erhitzen sinterte die Substanz ab  $100^\circ$ , rötete sich ab  $120^\circ$  und schmolz unter Zersetzung bei  $177-180^\circ$ . XVII f gab keine positive Farbreaktion mit "Flavognost"  $\text{\textcircled{R}}$  in Methanol und mit  $\text{SbCl}_5$  in Chloroform.

4,077 mg Substanz: 9,38 mg  $\text{CO}_2$  ; 2,33 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N O}_4 + 1 \text{ Mol } \text{CH}_3\text{OH}$  Ber.: C 62,94 % H 6,28 %  
(305,31) Gef.: C 62,79 % H 6,40 %

Hydrochlorid (XVIf·HCl):

0,3 g (1 mMol) obiger Substanz wurden in 10 ml Aceton gelöst und mit 1,8 ml (1 mMol) äther. Chlorwasserstofflösung (2 %) sowie 300 ml Äther versetzt. Nach einigen Stunden wurde zentrifugiert, dekantiert und der Zentrifugenbecher im Exsikkator i.Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet. Der Rückstand wog 0,25 g (81 % d.Th.); er war zunächst farblos und färbte sich bald hellbraun; er schmolz unter Zersetzung bei 130-139°. Die Probe für die Elementaranalyse wurde im Hochvakuum bis zur Konstanz getrocknet.

4,266 mg Substanz: 9,10 mg  $CO_2$  ; 2,16 mg  $H_2O$ .

11,3 mg Substanz: 3,58 ml n/100 Perchlorsäure.

$C_{15}H_{16}ClNO_4$  (309,73) Ber.: C 58,16 % H 5,21 % N 4,52 %  
Gef.: C 58,20 % H 5,67 % N 4,44 %

Titrationen mit n/10 und n/100 Perchlorsäure in wasserfreiem Eisessig und in Essigsäureanhydrid <sup>31, 36, 37</sup>).

Wasserfreier Eisessig wurde aus Eisessig, dessen Wassergehalt nach K a r l F i s c h e r bestimmt war, und der danach berechneten Menge Essigsäureanhydrid erhalten <sup>31</sup>).

Die n/10 und n/100 Perchlorsäurelösungen in wasserfreiem Eisessig <sup>31</sup>) wurden mit Kaliumhydrogenphthalat zur Analyse eingestellt (Indikator: Bromphenolblau).

Bestimmung von 3-Amino-flavanolen <sup>31</sup>):

In einem Miniaturbecherglas wurden 10-30 mg Amin eingewogen. Das Miniaturbecherglas brachte man in einen trockenen 200 ml Erlenmeyer-Kolben und löste die Einwaage in etwa 5 ml Chloroform (DAB 6). Nach Zugabe von etwa 40 ml wasserfreiem Eisessig und 3 Tropfen einer 1 prozentigen Bromphenolblaulösung <sup>37</sup>) in Spiritus wurde auf den Umschlag von gelb nach farblos titriert.

Bestimmung der Hydrochloride von 3-Amino-flavanolen <sup>36,37</sup>):

In einem Miniaturbecherglas wurden 10-30 mg des meist hygroskopischen Hydrochlorids rasch an einer Analysenwaage mit mechan. Gewichtsaufgabe gewogen. Das Miniaturbecherglas brachte man in einen trockenen 200 ml Erlenmeyerkolben und löste die Einwaage in etwa 5 ml reiner, 98-100 prozentiger Ameisensäure oder in etwa 5 ml Chloroform (DAB 6), wobei gelegentlich gelinde erwärmt werden mußte. Nach Zugabe von etwa 50 ml "neutralisiertem" Essigsäureanhydrid und 1-2 Tropfen 0,5 prozent. Malachitgrünlösung in wasserfreiem Eisessig wurde auf den Umschlag von grün nach gelb gegen "neutralisiertes" Essigsäureanhydrid als Vergleich titriert.

"Neutralisiertes" Essigsäureanhydrid wurde erhalten, indem die zunächst grüne Lösung, welche bei der Zugabe von 1-3 Tropfen Malachitgrünlösung zu etwa 0,4 l Essigsäureanhydrid entstand, mit n/10 Perchlorsäurelösung versetzt wurde bis zum Umschlag nach gelb.

Literaturverzeichnis

- 1) H. G r i s e b a c h, Angew.Chem. 71, 43 (1959).  
W.D. C l l i s, "Recent Developments in the Chemistry  
of Natural Phenolic Compounds", Pergamon Press,  
New York, 1961.
- 2) T. O y a m a d a, J.chem.Soc.Japan 64, 1163 (1943);  
ref.: C.A. 41, 3798 (1947).
- 3) A. F r a n k, Dissertation Erlangen 1957.
- 4) G. B e n e d i c k t, Dissertation Erlangen 1957.
- 5) A. K a s a h a r a, J.chem.Soc.Japan 80, 416 (1959);  
ref.: C.A. 55, 5481 und C. 1960, 10532.
- 6) R. B o g n a r, C.O'B r i e n, E.M. P h i l b i n,  
S. U s h i o d a u. T.S. W h e e l e r,  
Chem. and Ind. 1960, 1186.
- 7) W.S. J o h n s o n u. W.E. S c h u b e r t, J.Amer.  
chem.Soc. 72, 2187 (1950).
- 8) G.E. M c. C a s l a n d u. E.C. H o r s w i l l,  
J.Amer.chem.Soc. 73, 3744 (1951).
- 9) A. S o n n u. S. F a l k e n h e i m, Ber.dtsch.chem.  
Ges. 55, 2975 (1922).
- 10) G. B e n e d i c k t, Unveröffentlichte Versuche.
- 11) W. G r a s s m a n n u. E. W ü n s c h, in "Fortschr.  
Chem. org. Naturstoffe", Bd. XIII, Springer-Verlag,  
Wien, 1956, S.444.
- 12) M. B e r g m a n n u. L. Z e r v a s, Ber.dtsch.chem.  
Ges. 65, 1192 (1932).
- 13) K. F r i e s u. G. F i n k, Ber.dtsch.chem.Ges.  
41, 4276 (1908).
- 14) C. M a n n i c h u. F.L. H a h n, Ber.dtsch.chem.Ges.  
44, 1545 (1911).
- 15) R. K u h n u. H.J. H a a s, Angew.Chem. 67, 785 (1955).

- 16) A.H. C o o k, G. H a r r i s u. A.L. L e v y,  
J.chem.Soc. (London) 1949, 3227.
- 17) F. T u t t i n, J.chem.Soc. (London) 97, 2512 (1912).
- 18) M. A s s c h e r, Recueil Trav.chim. Pays-Bas  
68, 960 (1949).
- 19) H.D. M o e d, M. A s s c h e r, P.J.A. v a n D r a a-  
n e n u. H. N i e w i n d, Recueil Trav.chim. Pays-  
Bas 71, 933 (1952).
- 20) J. H o u b e n, Die Methoden der Organischen Chemie,  
3.Aufl., Bd. IV, S.463, G.Thieme-Verlag, Leipzig 1941.
- 21) R. A d a m s u. W.D. L a n g l e y, in Org.Syntheses,  
Coll.Vol. I, 355, J.Wiley & Sons, New York, 1948.
- 22) K. W e i n g e s, Chem.Ber. 94, 3032 (1961).
- 23) K. M a t u s o k a, J.chem.Soc.Japan 78, 647 (1957);  
ref.: C.A. 53, 5258 (1959).
- 24) L. R e i c h e l u. G. H e m p e l, Liebigs Ann.Chem.  
625, 184 (1959).
- 25) A. K a s a h a r a, J.chem.Soc.Japan 76, 535 (1955);  
ref.: C. 1959, 17142.
- 26) A.A. R a v a l u. N.M. S h a h, J.org.Chem. 21, 1408  
(1956).
- 27) A. K a s a h a r a, J.chem.Soc.Japan 79, 335 (1958);  
ref.: C. 1959, 2449.
- 28) R. B o g n a r, M. R a k o s i, H. F l e t s c h e r,  
E.M. P h i l b i n u. T.S. W h e e l e r,  
Tetrahedron (London), 1959, 4 ;  
ref.: C.A. 54, 9901 (1960).
- 29) K. B ö h m, Arzneimittel-Forsch. 9, 539-544, 647-653,  
778-785 (1959); 10, 54-58, 139-142, 188-192, 468-474,  
547-554 (1960).
- 30) M. G u g g e n h e i m, "Die biogenen Amine",  
S.Karger, Basel 1951.

- 31) M e d i c u s - P o e t h k e, "Kurze Anleitung zur  
Maßanalyse", 15.Aufl., Th.Steinkopff-Verlag, Dresden  
und Leipzig 1958.
- 32) E. W ö r n e r, Ber.dtsch.chem.Ges. 29, 142 (1896).
- 33) R. A d a m s u. R. L. S h r i n e r, J.Amer.chem.Soc.  
46, 1683 (1924).
- 34) T. B e r s i n, Angew.Chem. 53, 266 (1940).
- 35) S. K o b a y a s h i, Sci.Pap.Inst.physic.chem.Res.  
(Tokyo) 6, 153 (1927);  
ref.: C 1928, 1027.
- 36) R. R e i s s, Z.analyt.Chem. 167, 16 (1959).
- 37) H. F e l d k a m p, Dtsch.Apotheker-Ztg. 101, 207 (1961).
-



### Lebenslauf

Am 4. Mai 1932 wurde ich, Thaddäus Florian L i s k e, als Sohn des Kaufmanns Bruno Liske und seiner Ehefrau Alize, geb. Goede, in Zagrodzniza (Polen) geboren. Ab Herbst 1939 besuchte ich die Volksschule in Mühlental (Warthegau), ab Ostern 1943 die Oberschule in Leslau a.d. Weichsel. Durch Kriegsereignisse bedingt unterbrach ich im Januar 1945 den Schulbesuch und setzte ihn ab Ostern 1946 in Ratzeburg an der dortigen Lauenburgischen Gelehrten-schule fort, wo ich am 28. Februar 1953 die Reifeprüfung bestand. Vom 1. April 1953 bis zum 31. März 1955 praktizierte ich in der Hubertus-Apotheke in Mölln (Lbg.) und legte am 12. März 1955 das Pharmazeutische Vorexamen in Kiel ab. Im Sommer-Semester 1955 begann ich an der Universität Erlangen das Studium der Pharmazie und bestand am 14. August 1958 das Pharmazeutische Staatsexamen. Seit November 1958 arbeitete ich an meiner Dissertation bei Herrn Prof.Dr. O. D a n n. Ab Winter-Semester 1959/60 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg tätig, ab 1. März 1961 ist mir die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle übertragen worden.

ooOoo





GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN